

# **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica



## **TESIS DOCTORAL**

Complejidad cerebral y patología psiquiátrica: un análisis normativo

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Anahí María Serra González**

Directores

María Inés López Ibor Alcocer  
Alberto Fernández Lucas

**Madrid, 2012**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA MÉDICA**



**COMPLEJIDAD CEREBRAL Y PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA:**  
**UN ANÁLISIS NORMATIVO**  
**TESIS DOCTORAL**  
**AUTOR: ANAHÍ MARÍA SERRA G.**

**2011**

**Universidad Complutense de Madrid**  
**Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica**



**COMPLEJIDAD CEREBRAL Y PATOLOGÍA  
PSIQUIÁTRICA: UN ANÁLISIS NORMATIVO**

**TESIS DOCTORAL**

**Autor: Anahi María Serra González**

**Directores: Prof. Dra. María Inés López Ibor Alcocer**

**Prof. Dr. Alberto Fernández Lucas**

**2011**

# **TESIS DOCTORAL**

## **COMPLEJIDAD CEREBRAL Y PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA: UN ANÁLISIS NORMATIVO**



**Anahi María Serra González**

**2011.**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y PSICOLOGÍA MÉDICA**

# **COMPLEJIDAD CEREBRAL Y PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA: UN ANÁLISIS NORMATIVO**

**Investigación que para optar al grado de Doctor en Medicina  
y Cirugía presenta Anahi María Serra González, bajo la  
Dirección de los Profesores María Inés López-Ibor y  
Alberto Fernández Lucas.**

**Madrid, 2011**

## *Dedicada*

*A mi padre... inspiración que mueve mi vida hacia un real anhelo  
de superación... Desde tu partida al más allá he tratado de  
sublimar mis pasos hacia el despertar de una conciencia clara  
que me permita contemplarte en mi memoria como ejemplo... de  
ser...el hombre más maravilloso, altruista y sabio del que tuve el  
privilegio de ser hija...*

*No te defraudaré...*





Relación por primera vez  
una vivienda ubicada a  
orillas del río Acaray, en el

Dr. Carlos  
Serra

"Una de  
parqueos están  
en esta ciudad,  
por el ambiente de  
pobres en que vive  
toda la población,  
principalmente en  
las zonas  
periféricas, donde la  
miseria es extrema."

## **Agradecimientos**

Por su virtuoso tesón, y profunda generosidad quisiera agradecer a la Profesora Dra. María Inés López – Ibor Alcocer, quien me concedió el honor de dirigir esta Tesis Doctoral, acompañando todo este proceso hasta su conclusión, con la mejor disposición y contagioso entusiasmo.

A los Profesores Tomás Ortiz Alonso y Juan Matías Santos quienes me hicieron crecer en la curiosidad científica y me han conducido en el método... Por sus exhortaciones y su amistad en los buenos y amargos momentos a los que me ha tocado enfrentarme para lograr este desafío.

Al Profesor Alberto Fernández por dirigir mi Tesis, por enseñarme a analizar los datos, por cotejar las estadísticas, por ocuparse de cada detalle en la cimentación de este proyecto, por su constancia y dedicación en corregirla y en observarme en cada error.

Al Magnífico Señor Rector de la Universidad Nacional del Este, Lic. Víctor Alfredo Brítez por su decisivo apoyo en los emprendimientos académicos de la Universidad, por su comprensión y admirable carisma.

Al Director de Relaciones Internacionales de la Universidad Nacional de Este el Señor Rolando Segovia Páez propulsor de este desafío. Sin sus bríos no me habría atrevido a iniciar el Doctorado en España.

A la Fundación Carolina, por su importante aporte a la comunidad científica Iberoamericana que hizo posible mi permanencia en la madre Patria para la concreción de esta iniciativa.

A la Universidad Complutense de Madrid por darme su aceptación para realizar el Doctorado en Neurociencias.



A quienes trabajan en el Centro de Magnetoencefalografía “Dr. Pérez Modrego”, Dra. Nazareth Castellano por su generoso aporte que enriquecieron mi proyecto y aportaron una nueva perspectiva al estudio, al Dr. David Del Río, Dr. Fernando Maestú, Cristina Saugar, Stephan Moratti cada uno de ustedes se lleva el mérito de haberme enseñado acerca de la Magnetoencefalografía, gracias por ello.

A la Dra. Pilar Zuluaga y Dr. Agustín Turrero por su colaboración y paciencia para aclarar mis dudas sobre estadística.

A quienes integran el Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica de la Universidad Complutense de Madrid, Nuria Alvarez de las Heras, Paloma Freire Bonilla, a las investigadora Dra. Ana María Martínez, gracias por ayudarme en todo momento en el ámbito profesional y personal, no se imaginan cuanto me han impulsado para que este proyecto sea posible.

A la Dra. Andreína Méndez, Verónica Ruiz y María Antonia Gómez (Toñi), gracias por su amistad, incondicional apoyo y el inmenso cariño con que me han otorgado sus sabios consejos.

A tía Yo y tío Tote por su inestimable ayuda en la corrección de los aspectos formales de la tesis, por los gráficos y por el afecto que les tengo.

A mis queridos alumnos de la Universidad Nacional del Este...Sin ellos, las largas horas dedicadas a la confección de esta Tesis Doctoral no habrían merecido la pena...

Gracias a todos los miembros del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid por el apoyo prestado a lo largo de todo este tiempo.

Al Dr. Carlos Bertón Ruso Catedrático de Psiquiatría y Psicología Médica Facultad de Ciencias Médicas Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, por enseñarme Psiquiatría, por su amistad profunda y sincera, por sus consejos e incondicional soporte en todos mis proyectos y sueños.

A mi esposo y colaborador el Dr. Javier Alberto Andrada Meyer por su incondicional apoyo en los momentos más difíciles de mi vida, como enfrentarme al inexorable llamado de la muerte a mi padre... Gracias mi amor por hacer que todo tenga sentido de nuevo... Gracias por ser mi baluarte y hacer posible transitar el camino a pesar del dolor y la desolación...

A mi hija Camila, quien me ha acompañado desde antes de llegar al mundo en este trayecto doctoral... Ha sido mi inspiración página a página en esta aventura... Gracias cielito por hacerme creer nuevamente que la vida está repleta de oportunidades para ser feliz...



## RESUMEN:

En la actualidad se ha demostrado que los métodos de análisis no lineal pueden ofrecer información relevante acerca de la dinámica cortical registrada en las señales de electroencefalografía (*EEG*) y magnetoencefalografía (*MEG*) (Jeong, Kim, & Han, 1998). Entre estos métodos se encuentra la medida de complejidad algorítmica propuesta por Abraham Lempel y Jacob Ziv introducida en 1976, que relaciona el número de distintos patrones en una determinada secuencia y su frecuencia de ocurrencia (Lempel & Ziv, 1976). La complejidad  $c(n)$  refleja el orden que se mantiene en la secuencia. Una reducción en el valor de esta medida indica un aumento en el orden. Esta métrica, es sensible a los cambios que se producen en la actividad cerebral a lo largo del tiempo (Gusev et al., 1999) y ha demostrado utilidad en la exploración de la complejidad de la actividad electromagnética del cerebro.

La investigación en neurociencia, ha dirigido su interés en registrar y analizar la actividad del cerebro, ya sea en estado basal, como en respuesta ante determinadas tareas cognitivas. En general las investigaciones con *MEG* han confirmado los hallazgos encontrados previamente gracias a la literatura *EEG*: la actividad cerebral de base está de alguna forma alterada en los pacientes con trastornos mentales y su actividad cognitiva muestra variaciones significativas frente a los sujetos de control. Partiendo de este paradigma, emerge el concepto de que la complejidad de *Lempel-Ziv (LZ)* cuya “capacidad de detectar el cambio” podría constituir un interesante instrumento como marcador de estado. Esto es, cuantos más cambios de patrones de frecuencia haya en un registro dado de actividad cerebral, éste presentará valores más altos de complejidad *LZ*. Si la actividad se mantiene estable (o sincronizada) en una determinada frecuencia los valores de complejidad disminuyen significativamente.

La interrogante que plantean las dimensiones no lineales como la complejidad *LZ* es la carencia de conocimientos sobre sus correlatos fisiológicos, aspecto restrictivo en estos estudios. No obstante, se presume la existencia de una correspondencia entre la complejidad y conectividad. Pese a que no se ha identificado una relación causal se podría afirmar que existe una asociación entre ambos procesos, partiendo de la base de que algunos cambios morfológicos cerebrales también son duraderos a lo largo de la vida, en particular la mielinización de la sustancia blanca cortical (Yakovlev & Lecours,

1967), pudiendo estar directamente relacionado con el aumento en el número de interconexiones neuronales estables.

En ese sentido esta Tesis Doctoral plantea el análisis de la variabilidad de la señal cerebral en una amplia muestra de sujetos sanos que se ha comparado con los resultados obtenidos en pacientes que padecen esquizofrenia y *TOC*, con la perspectiva de verificar si se reproducen los hallazgos encontrados en la literatura científica. El estudio contiene tres ensayos realizados con *MEG* en estado basal, y se han aplicado para el análisis de datos, la misma metodología de análisis no lineal. De este modo se evalúa el comportamiento de la complejidad de *LZ* en cada grupo.

El análisis de la complejidad *LZ* de la actividad basal del *MEG* ha reflejado diferencias entre los sujetos de diferentes sexos y grupos etarios. Se observó que en los controles la edad influye de manera significativa en los valores de complejidad de *LZ*. A mayor edad, mayor complejidad *LZ* en todas las regiones. Los pacientes con esquizofrenia presentaron valores de complejidad *LZ* más elevados que los controles, especialmente en la zona frontal-central. No obstante, el hallazgo más relevante es la tendencia divergente en la evolución de los valores de complejidad *LZ* con respecto a la edad en pacientes y controles. Mientras los sujetos del grupo control manifestaban una tendencia creciente, como propensión “normal” para su rango de edad, los pacientes mostraron una tendencia significativamente decreciente. Así, efectivamente, los pacientes con esquizofrenia presentaban valores más elevados que los controles en el grupo de edad más joven, pero en la medida que se analizaron el espectro etario de pacientes mayores con esquizofrenia se observaba una tendencia claramente descendente de los valores de complejidad *LZ*, es decir, los pacientes con esquizofrenia con más edad presentaban valores más bajos que los controles de su misma edad. Los resultados en el grupo *TOC* son menos concluyentes que en el caso del grupo de pacientes con esquizofrenia. Los pacientes con *TOC* mostraron valores de complejidad *LZ* significativamente más bajos que los pacientes con esquizofrenia en zonas frontales (Anterior), y ligeramente más bajos que los controles, aunque esta diferencia no fue significativa. En este caso el hallazgo más importante que se ha observado hace referencia a la evolución de los valores de complejidad *LZ*. Los pacientes con *TOC* no mostraron un incremento significativo de los valores de complejidad *LZ* en función de la edad como sería “normal” teniendo en cuenta sus rangos de edades.

En vista de estos resultados, se sugiere la existencia de una relación entre una medida fisiológica (*LZ*) y cambios fisiológicos en la dinámica cerebral en pacientes con esquizofrenia y *TOC*. Estos hallazgos tienen gran valor clínico ya que podrían constituir herramientas complementarias de diagnóstico en el estudio de la evolución y respuesta al tratamiento en los pacientes con trastornos psiquiátricos.

# ÍNDICE GENERAL

---

Agradecimientos	1
Resumen	5
Índice General	9
Índice de Figuras	13
Índice de Tablas	19
1: Introducción	21
1.1. Introducción al entendimiento de las dinámicas cerebrales y la complejidad	23
1.2. Magnetoencefalografía (MEG)	25
1.2.1. Principios del biomagnetismo en la magnetoencefalografía	26
1.2.2. Bases neurofisiológicas de la magnetoencefalografía	28
1.2.2.1. Las corrientes asociadas con potenciales pos sinápticos	29
1.2.2.2. La actividad relacionada con potenciales de acción	35
1.2.3. Obtención de Señales Neuromagnéticas	42
1.2.4. Ventajas de la Magnetoencefalografía	49
1.2.5. Estudio de señales MEG mediante Métodos no lineales	51
1.2.5.1. Entropía Aproximada ( <i>ApEn</i> )	52
1.2.5.2. Dimensión de Correlación ( <i>D2</i> )	54
1.2.5.3. Exponente de Lyapunov ( <i>LE</i> o <i>LI</i> )	54
1.2.5.4. Información Mutua ( <i>MI</i> )	55
1.2.5.5. Autoinformación Mutua ( <i>AMI</i> )	55
1.2.5.6. Complejidad de Lempel-Ziv ( <i>LZ</i> )	56
1.2.5.7. Ventajas del uso de la Complejidad Lempel-Ziv ( <i>LZ</i> )	57
1.2.5.8. Aplicación de la Complejidad <i>LZ</i> en Biomedicina	58
2: Complejidad y Conectividad Cerebral	61
2.1. El concepto de Conectividad Cerebral	63
2.2. El concepto de Complejidad	67
2.3. El concepto de Complejidad de Lempel-Ziv ( <i>LZ</i> )	70
3. Conectividad y Complejidad en procesos biológicos	73



3.1. Redes Neuronales y Neurodesarrollo	76
3.2. Neurogénesis y Selección	77
3.2.1.1. Migración Neuronal	78
3.2.1.2. Sinaptogénesis	79
3.2.1.3. Plasticidad neuronal	81
3.2.1.4. Poda Sináptica	82
3.3. Complejidad y Maduración	83
3.4. Complejidad y Género	86
3.5. Complejidad y Enfermedades Dinámicas	88
3.5.1. En la Epilepsia	89
3.5.1.1. Epidemiología	89
3.5.1.2. Características Clínicas	90
3.5.1.3. Fisiopatología	90
3.5.1.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en la Epilepsia	90
3.5.1.5. Métodos de Estudios	92
3.5.2. En la Enfermedad de Alzheimer (EA)	95
3.5.2.1. Epidemiología	95
3.5.2.2. Características Clínicas	95
3.5.2.3. Fisiopatología	97
3.5.2.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en la EA	98
3.5.2.5. Métodos de Estudios	99
3.5.3. En la Depresión	101
3.5.3.1. Epidemiología	101
3.5.3.2. Características Clínicas	101
3.5.3.3. Fisiopatología	102
3.5.3.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en la depresión	103
3.5.3.5. Métodos de Estudios	105
3.5.4. En el Trastorno Bipolar (TB)	109
3.5.4.1. Epidemiología	109
3.5.4.2. Características Clínicas	110
3.5.4.3. Fisiopatología	111
3.5.4.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en el TB	118
3.5.4.5. Métodos de Estudios	118

3.5.5. En el ( <i>TDAH</i> )	121
3.5.5.1. Epidemiología	121
3.5.5.2. Características Clínicas	121
3.5.5.3. Fisiopatología	123
3.5.5.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en el ( <i>TDAH</i> )	123
3.5.5.5. Métodos de Estudios	125
3.5.6. En la Esquizofrenia	127
3.5.6.1. Epidemiología	127
3.5.6.2. Características Clínicas	128
3.5.6.3. Fisiopatología	129
3.5.6.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en la Esquizofrenia	133
3.5.6.5. Métodos de Estudios	137
3.5.7. En el Trastorno Obsesivo Compulsivo ( <i>TOC</i> )	141
3.5.7.1. Epidemiología	141
3.5.7.2. Características Clínicas	142
3.5.7.3. Fisiopatología	143
3.5.7.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en el <i>TOC</i>	147
3.5.7.5. Métodos de Estudios	152
4. Justificación de la tesis	163
5. Metodología	169
5.1. Objetivos e hipótesis	171
5.1.1. Objetivos	171
5.1.2. Hipótesis	171
5.2. Material y Métodos	173
5.2.1. Muestra	173
5.2.3. Material	176
5.2.4. Procedimiento	177
5.2.5. Método de análisis: Complejidad de Lempel-Ziv	179
6. Resultados	183
7. Discusión	217
8. Conclusiones	267
9. Bibliografía	271



## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1. Regla de la mano derecha_____	27
Figura 2. Esquema general que ilustra la génesis del potencial de acción en una sinapsis nerviosa_____	29
Figura 3. Patrón de flujo de corriente en una dendrita_____	30
Figura 4. Patrón de corriente de un dipolo de corriente_____	31
Figura 5. Neuronas piramidales de la corteza_____	32
Figura 6. Los algoritmos empleados en el cálculo del campo magnético_____	33
Figura 7. Diagrama de corrientes asociadas a los potenciales de acción_____	37
Figura 8. Imagen que ilustra la disposición de (a) Célula piramidal y (b) Célula estrellada_____	38
Figura 9. Intensidad del campo magnético originado por diferentes sistemas_____	39
Figura 10. Dibujo esquemático de un magnetoencefalógrafo_____	41
Figura 11. Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego. Facultad de Medicina UCM_____	42
Figura 12. Distribución de los cinco electrodos que definen los puntos por los que se trazarán los ejes cartesianos para definir el encuadre de la cabeza del sujeto en el espacio_____	43
Figura 13. Sistema de coordenadas del sensor Magnes 2500 WH_____	44
Figura 14. Procedimiento para establecer de un eje de coordenadas cartesianas mediante el cálculo desde los puntos anteriores determinados por digitalización_____	45
Figura 15. Digitalización de la superficie craneal del sujeto mediante el programa HPI_____	46
Figura 16. Esquema de los puntos fiduciales que se incorporan secuencialmente_____	47
Figura 17. Sistemas informáticos para procesar la información registrada con MEG_____	48
Figura 18. Estructura de la señal registrada con MEG_____	56
Figura 19. Ejemplo de Complejidad de Lempel-Ziv (Zhang et al., IEE Trans Biomed Eng, 2001) _____	58

Figura 20. Representación gráfica de estado epiléptico en el inicio de una crisis, donde la sincronización 3Hz, resultando: complejidad $\approx 0$	66
Figura 21. Ilustración de la maduración del cerebro durante las distintas fases evolutivas	75
Figura 22. El curso del neurodesarrollo	76
Figura 23. Migración neuronal	79
Figura 24. Conexiones axodendríticas, axosomáticas, axoaxonicas	82
Figura 25. Ilustración del proceso de poda sináptica	83
Figura 26. Esquema de los posibles circuitos involucrados en las crisis epilépticas	91
Figura 27. Representación gráfica del proceso fisiopatológico de la EA	98
Figura 28. Extensiones corticales principalmente afectadas en EA	99
Figura 29. Proyecciones serotoninérgicas	104
Figura 30. Proyecciones importantes de norepinefrina	112
Figura 31. Proyecciones colinérgicas vía tallo cerebral	115
Figura 32. Nivel de neurotransmisión dopaminérgica en el TDAH	123
Figura 33. Hipótesis del neurodesarrollo de la Esquizofrenia	130
Figura 34. Efecto excitotóxico en la transmisión sináptica de pacientes con Esquizofrenia	132
Figura 35. Los síntomas afectivos y negativos de la Esquizofrenia	133
Figura 36. En la Esquizofrenia se producen anomalías en la activación de la amígdala interfiriendo con el procesamiento de la información emocional	135
Figura 37. Principales vías involucradas en los síntomas de la Esquizofrenia	137
Figura 38. Áreas cerebrales que exhiben hiperactivación en el TOC	148
Figura 39. Muestra la distribución de los 148 sensores que se agrupan en cinco regiones (anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha)	176
Figura 40. Sensores agrupados en regiones	185
Figura 41. Valores medios de las variables de complejidad LZ en la región Anterior, categorizados por sexo y edad	189
Figura 42. Valores medios de las variables de complejidad LZ en la región Central, categorizados por sexo y edad	189

Figura 43. Valores medios de las variables de complejidad <i>LZ</i> en la región Lateral Izquierda, categorizados por sexo y edad_____	190
Figura 44. Valores medios de las variables de complejidad <i>LZ</i> en la región Lateral Derecha, categorizados por sexo y edad_____	190
Figura 45. Valores medios de las variables de complejidad <i>LZ</i> en la región Posterior, categorizados por sexo y edad_____	191
Figura 46. a. Polinomios ajustados para las variables de complejidad <i>LZ</i> en la región Anterior, categorizados según sexo y edad_____	195
Figura 46. b. Nube de puntos y polinomio ajustado para los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Anterior, categorizados según edad_____	195
Figura 47. a. Polinomios ajustados para las variables de complejidad <i>LZ</i> en la región Central categorizados según sexo y edad_____	196
Figura 47. b. Nube de puntos y polinomio ajustado para los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Central según edad_____	196
Figura 48. Nube de puntos y polinomio ajustado para los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Lateral Izquierda según edad_____	197
Figura 49. Nube de puntos y polinomio ajustado para los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Lateral Derecha según edad_____	197
Figura 50. a. Polinomios ajustados para los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Posterior, categorizados según sexo y edad_____	198
Figura 50. b. Nube de puntos y polinomio ajustado para los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Posterior según edad_____	198
Figura 51. Valores medios de las 5 <i>variables LZ</i> , para las categorías de las variables grupo. Juntos hombres y mujeres_____	199
Figura 52. Valores medios de las 5 <i>variables LZ</i> , para las categorías de las variables grupo. Hombres_____	200
Figura 53. Valores medios de las 5 <i>variables LZ</i> , para las categorías de las variables grupo. Mujeres_____	200
Figura 54. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Anterior del grupo Control_____	203
Figura 55. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Central del grupo Control_____	203

Figura 56. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Lateral Izquierda del grupo Control_____	204
Figura 57. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Lateral Derecha del grupo Control_____	204
Figura 58. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Posterior del grupo Control_____	205
Figura 59. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Anterior del grupo de pacientes con Esquizofrenia_____	206
Figura 60. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Central del grupo de pacientes con Esquizofrenia_____	206
Figura 61. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Lateral Izquierda del grupo de pacientes con Esquizofrenia_____	207
Figura 62. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Lateral derecha del grupo de pacientes con Esquizofrenia_____	207
Figura 63. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Posterior del grupo de pacientes con Esquizofrenia_____	208
Figura 64. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Anterior del grupo de pacientes con <i>TOC</i> _____	208
Figura 65. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Central del grupo de pacientes con <i>TOC</i> _____	209
Figura 66. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Lateral Izquierda del grupo de pacientes con <i>TOC</i> _____	209
Figura 67. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Lateral Derecha del grupo de pacientes con <i>TOC</i> _____	210



Figura 68. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad <i>LZ</i> en la región Posterior del grupo de pacientes con <i>TOC</i> _____	210
Figura 69. Curva ROC del modelo logístico para la comparación de controles y pacientes con Esquizofrenia_____	213
Figura 70. Curva ROC del modelo logístico para la comparación de pacientes <i>TOC</i> y pacientes con Esquizofrenia_____	215
Figura 71. La figura muestra la relación entre complejidad de la actividad cerebral y edad_____	261
Figura 72. La figura muestra de nuevo la relación entre complejidad de la actividad cerebral y edad, incluyendo ahora las variaciones asociadas con ciertas patologías__	262



## ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla 1. Cualidades de la exploración con Magnetoencefalografía_____	49
Tabla 2. Diferencias esenciales de las técnicas en neuroimagen funcional_____	50
Tabla 3. Ventajas de la Magnetoencefalografía frente a otras técnicas de neuroimagen funcional_____	51
Tabla 4. Factores neurotróficos seleccionados_____	78
Tabla 5. Moléculas de reconocimiento seleccionadas_____	80
Tabla 6. Características clínicas de las crisis convulsivas_____	90
Tabla 7. Criterios diagnósticos del DSM IV de la Demencia tipo Alzheimer_____	96
Tabla 8. Criterios diagnósticos del DSM IV del Episodio Depresivo Mayor_____	102
Tabla 9. Criterios diagnósticos del DSM IV del Trastorno Bipolar_____	110
Tabla 10. Criterios diagnósticos del DSM IV del <u>Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad</u> _____	121
Tabla 11. Criterios diagnósticos del DSM IV de <u>Esquizofrenia</u> _____	128
Tabla 12. Criterios diagnósticos del DSM IV de Trastorno Obsesivo Compulsivo_____	142
Tabla 13. Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con Esquizofrenia_____	175
Tabla 14. Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con TOC_____	176
Tabla 15. Número de individuos, categorizado por sexo y edad_____	187
Tabla 16. Medias de las variables de complejidad LZ, categorizadas por sexo y edad_____	187
Tabla 17. Desviaciones típicas de las variables de complejidad de LZ, categorizadas por sexo y edad_____	188
Tabla 18. P-valores de los <b>ANOVA</b> correspondientes a la valoración de los efectos de sexo y edad_____	191
Tabla 19. Coeficientes de las rectas de regresión ajustados y p-valor del coeficiente de regresión, para menores de 19 años_____	192
Tabla 20. Coeficientes de regresión ( pendiente), para menores de 19 años y personas entre 19-40, por sexo y p-valor del test de comparación de pendientes_____	193
Tabla 21. Coeficientes de los modelos de regresión ajustados_____	194
Tabla 22. Estadística descriptiva de la Edad y las 5 medidas de complejidad según los grupos_____	201



**I. CAPÍTULO PRIMERO**  
**1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. Introducción al entendimiento de las dinámicas cerebrales y la complejidad.**

En la actualidad existe una fuerte tendencia al estudio de las funciones cerebrales, con el propósito de identificar los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades con asiento en el sistema nervioso central.

Con la perspectiva de incrementar el conocimiento destinado a otorgar soluciones diagnósticas y terapéuticas en el campo de la neurociencia, y considerando la necesidad de contar con marcadores biológicos predictivos y evolutivos, se han volcado innumerables esfuerzos en el desarrollo de técnicas neurofisiológicas capaces de reconocer patrones de señales que conduzcan a caracterizar comportamientos anormales en los registros electrofisiológicos.

Se ha verificado mediante estudios centrados en el análisis de las dinámicas cerebrales derivados de registros electrofisiológicos, que la actividad basal en los pacientes con trastornos mentales adopta una conducta anómala respecto a los sujetos sanos. Este comportamiento patológico de las señales cerebrales ha sido analizado detalladamente mediante la complejidad de Lempel-Ziv (*LZ*), sistema recientemente utilizado en el análisis de señales biomédicas registradas con electroencefalografía (*EEG*) y magnetoencefalografía (*MEG*).

Para abordar el estudio de señales biológicas, se debe entender conceptualmente una señal como la variación de una corriente eléctrica u otra magnitud que se utiliza para transmitir información. En el caso de ser generada en un sistema biológico y utilizarse con fines diagnósticos pasa a denominarse señal biomédica (Cohen, 2000). En función del tipo de variación que represente se habla de señales de origen eléctrico (p. ej. electroencefalograma, electrocardiograma, electromiograma, electrooculograma, electroenterograma, electrogastrograma y electroretinograma), magnético (p. ej. magnetoencefalograma y magnetocardiograma), químico (p. ej. proteínas y enzimas), hidráulico (p. ej. presión y flujo sanguíneos y pletismograma), mecánico (p. ej. mecanomiograma y presión de flujo aéreo), acústico (p. ej. fonocardiograma y ecografía), óptico (p. ej. saturación de oxígeno en sangre). Para poder utilizarlas con fines diagnósticos es necesario registrarlas en algún tipo de soporte mediante los transductores adecuados, de manera que se recoja de la forma más precisa posible el

parámetro que se desea medir (p. ej. la evolución del campo magnético en función del tiempo) (Cohen, 2000).

Habitualmente, en medicina se han analizado las señales biomédicas mediante la inspección visual. De esta forma, se intentaba descubrir características anormales en la amplitud, forma, simetría, frecuencia o posición temporal de determinados eventos. No obstante, este tipo de aproximaciones carecían de la precisión necesaria, resultaban muy complicadas y ofrecían resultados que dependían en gran parte del especialista (Martí, 1988). Por ello, surgieron diversas iniciativas dirigidas a automatizar el análisis de las señales biomédicas. Inicialmente, estos esquemas no funcionaron bien, ya que fundamentalmente, se basaban en la creación de sistemas que intentaban recoger la experiencia de los médicos, y al igual que ocurría en el análisis visual el diagnóstico final dependía en gran medida de la objetividad de los especialistas. Para obtener medidas objetivas y uniformes de las alteraciones que producía una enfermedad, se empezaron a aplicar diversas técnicas de procesamiento de señal que permitieran extraer ciertas características de las señales analizadas (Martí, 1988). En función a estos avances se fue consolidando el procesamiento de señales biomédicas como una rama de la ingeniería biomédica, que consiste en la aplicación de los principios y las técnicas de la ingeniería para entender, modificar o controlar sistemas biológicos, así como para diseñar y fabricar sistemas capaces de monitorizar las funciones fisiológicas y ayudar tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de los pacientes (Bronzino, 2006).

La señal biomédica que se pretende estudiar en esta Tesis Doctoral se asienta en el registro de la actividad magnética espontánea producida por el cerebro, denominada *MEG*. La actividad *MEG* refleja el flujo de corriente de los segmentos del cerebro en funcionamiento y es sensible, principalmente, a las corrientes intracelulares generadas en las neuronas (Hari, 2005). En este sentido, se ha observado que el procesamiento de la información a nivel neuronal se ve perturbado en las enfermedades neurológicas que afectan al sistema nervioso central (Cummings, 2004 b). Por ende, es posible suponer que este tipo de trastornos tengan cierto impacto en la actividad electromagnética espontánea del cerebro, dado que los registros electromagnéticos cerebrales son señales no estacionarias (Blanco et al., 1995), es decir, sus propiedades varían con el tiempo.

## **1.2. Magnetoencefalografía (*MEG*).**



La tecnología biomagnética llegó con la creación de un superconductor por parte de James A. Zimmerman et al., (1970) quienes diseñaron la primera habitación privada de campos ambientales y registraron la actividad cardíaca con el nuevo sistema de captación mediante el empleo de superconductores (*SQUID, Superconducting Quantum Interferente Device*), basados en el efecto Josephson.

Zimmerman, Thiene & Harding en 1970 verificaron al trabajar con helio líquido a temperaturas de -269 °C, en que adquirieron un nivel de sensibilidad sin precedentes a corrientes magnéticas pequeñas. Por lo que el *SQUID* adquirió evidente utilidad en *MEG*. El empleo de técnicas para promediar la señal junto con el *SQUID* hacía posible el registro de señales neuromagnéticas evocadas por estimulación (Brenner et al., 1975).

En 1972, Cohen identificó la actividad alfa en cuatro sujetos, empleando la habitación aislada de Zimmerman y comprobó que la forma de la onda obtenida era similar a la del *EEG*. Por tanto en 1976 Reite & Zimmerman instituyeron la correlación entre los registros *EEG-MEG* y su composición espectral, confirmando los resultados previos obtenidos por Cohen.

En 1978, se realizaron los primeros mapas somatotópicos publicándose los incipientes trabajos sobre campos evocados somatosensoriales del cerebro humano mediante estimulación eléctrica realizada con un sistema monocal (situado a 7 mm del *scalp*), que debía ser desplazado paulatinamente a lo largo de la superficie a registrar, con lo cual se perdía la simultaneidad del registro entre las diferentes áreas activadas ante un mismo estímulo y además se obtenían resoluciones espaciales de poca precisión (Brenner et al., 1978).

Quedaron los diseños monocal por este motivo obsoletos, y dieron paso a otros aparatos de mayor número de canales con el objetivo de poder realizar registros simultáneos de áreas de mayor magnitud: primero de un solo hemisferio y después de ambos hemisferios.

En los años 80, los trabajos de Clarke, (1980) permitieron comenzar a desarrollar equipos más precisos sobre nuevos sistemas de registro *SQUID* a mayor temperatura, de manera que posibilitaran diferenciar la señal con mejor resolución espacial, tanto en superficie como en profundidad. De este modo, se tendría acceso a registros subcorticales de forma totalmente no invasiva.

Durante las últimas décadas, la mayor parte de las investigaciones con *MEG* se han centrado en la investigación básica sensorial y neurocognitiva. Con el desarrollo de

magnetómetros que permiten el registro simultáneo de señales magnéticas en grandes superficies de la cabeza, las aplicaciones clínicas de la *MEG* han ido progresando (Hari & Ilmoniemi, 1986; Weinberg, Cheyne & Crisp, 1990).

#### 1.2.1. Principios del biomagnetismo en la magnetoencefalografía.

Las bases conceptuales que sustentan el biomagnetismo neuronal en la magnetoencefalografía son los campos generados por los sistemas biológicos que reflejan la actividad electrofisiológica directa del cerebro humano y cumplen los mismos principios de análisis y cálculo que los producidos por una corriente eléctrica que circula por un conductor lineal. Dichos principios hacen referencia a la orientación perpendicular del campo eléctrico con respecto a la dirección del flujo y a la generación de un campo dipolar, cuya magnitud depende de la intensidad de la corriente que lo produce, siendo inversamente proporcional al cuadrado de la distancia del generador.

Por otra parte, los campos magnéticos producidos por los tejidos biológicos atraviesan, sin obstáculos ni distorsiones, las diferentes estructuras circundantes debido a que las sustancias no magnéticas presentan una permeabilidad similar a la del aire, cuyo valor es uno. Gracias a estas propiedades, los estudios con campos biomagnéticos han proporcionado nuevas perspectivas al conocimiento de fisiología humana (Lounasmaa, 1974).

El principal problema con que se encuentra la magnetoencefalografía es que debe registrar campos magnéticos cuya intensidad es de 50 a 500 fT (femtoTesla), esto es,  $10^9$  veces menor que el campo geomagnético (14-4 T). Hasta el momento la única tecnología capaz de captar dichas señales se basa en los materiales superconductores, los cuales, a temperaturas próximas al cero absoluto (4,2 °K) se comportan como conductores sin resistencia al paso de la corriente (Maestú, Gómez-Utero, Piñeiro & Sola, 1999).

En los tejidos biológicos, podemos determinar con precisión el origen de la señal, teniendo en cuenta que los campos magnéticos generados permiten configurar, por los extremos del campo, un dipolo equivalente de corriente definido por tres parámetros espaciales, uno de intensidad y otro de dirección obtenido según la regla de Ampère (o de la mano derecha). Cuya observación y aplicación la realizó Hans Christian Oersted a principios del siglo XIX notando la desviación de la aguja de una brújula colocada cerca de un conductor por el que pasaba una corriente, descubrió entonces que las corrientes

eléctricas generaban campos magnéticos en el espacio que las rodea y su dirección se podía describir por la regla de la mano derecha cuando el dedo pulgar apunta la dirección de la corriente eléctrica, los dedos se enroscan señalando la dirección de la corriente magnética asociada. Esta teoría se probó irrefutable tanto para corrientes bioeléctricas, las que fluyen por neuronas, como para las corrientes de líneas de tensión.



Figura 1. Regla de la mano derecha. El pulgar señala la dirección de la corriente eléctrica, mientras los demás dedos se enroscan señalando la dirección de la corriente magnética asociada.

Por lo tanto si se conocen la fuente primaria y la conductividad se puede calcular el campo magnético resultante mediante las ecuaciones de Maxwell. Si son conocidos los campos magnéticos resultantes, pero no conocemos la fuente origen, nos referiremos a esta situación como ‘problema inverso’.

Extrapolando conceptos básicos de neurofisiología debemos entender que en todas las células de los tejidos biológicos existe un intercambio iónico a través de sus membranas, donde se generan gradientes eléctricos que llevan asociados campos magnéticos.

Durante la excitación neuronal se activan una gran cantidad de iones cargados positiva y negativamente, como el sodio ( $\text{Na}^+$ ), el potasio ( $\text{K}^+$ ), el cloro ( $\text{Cl}^-$ ) y el calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Generando un flujo iónico que produce un movimiento de cargas equivalente al

flujo de corriente, responsable de las señales neurofisiológicas registradas en la superficie craneal (Ortiz, Fernández, Maestú, Amo & Sequeira, 2001).

Una corriente eléctrica es un conjunto de partículas cargadas que se mueven en la misma dirección a una velocidad constante por el interior de un hilo conductor (Ortiz et al., 2001). Asociada a la corriente eléctrica existe un campo magnético ( $B$ ) que Oersted fue el primero en observar en 1820, que se rige por la *ley de Biot-Savart*:

$$\vec{B}(t) = \frac{\mu_0 I(t)}{4\pi} \int \frac{d\vec{l} \times \hat{r}}{r^2}$$

Donde,  $\mu_0$  representa una constante de permeabilidad magnética del vacío,  $I$  representa la intensidad de corriente que circula a través del hilo,  $d\vec{l}$  es el elemento de corriente y  $r$  la distancia desde la corriente eléctrica hasta el punto donde se mide el campo magnético.

De la ecuación anterior se deduce que la magnitud del campo magnético es directamente proporcional a la corriente que lo produce pero inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que lo separa de dicha corriente. Las líneas de fuerza son circunferencias con centro en la corriente y perpendiculares a la misma y la dirección del campo magnético está descrita según la regla de la mano derecha.

### 1.2.2. Bases neurofisiológicas de la magnetoencefalografía.

El cerebro humano está formado por diferentes tipos de células: células de sostén (glía) y células nerviosas activas eléctricamente (neuronas). Aunque la glía supera 10 veces el número de neuronas (que constituyen el 10% de las células del cerebro), son éstas las que llevan a cabo el procesamiento de la información del cerebro.

Son dos los tipos de actividad neuronal capaces de generar una señal magnética extra craneal:

#### 1.2.2.1. Las corrientes asociadas con potenciales pos sinápticos.

En la hendidura sináptica, después de un potencial excitatorio simple, el neurotransmisor que es liberado desde la vesícula pre sináptica de una neurona, se combina con moléculas receptoras específicas de la membrana postsináptica de la dendrita o del soma de otra neurona. Esto provoca una generación de señales eléctricas o químicas en la célula postsináptica, ya sea directa o indirectamente, a través de una

cascada enzimática. Se produce un incremento de la permeabilidad de la membrana postsináptica a iones de sodio cargados positivamente ( $\text{Na}^+$ ). A medida que van penetrando iones  $\text{Na}^+$  en el interior de la célula, se va produciendo un déficit de cargas positivas en el medio extracelular. Además, se produce un fenómeno de repulsión de iones positivos en el interior de la célula, lo que genera una corriente intracelular axial dirigida en contra de la región sináptica.

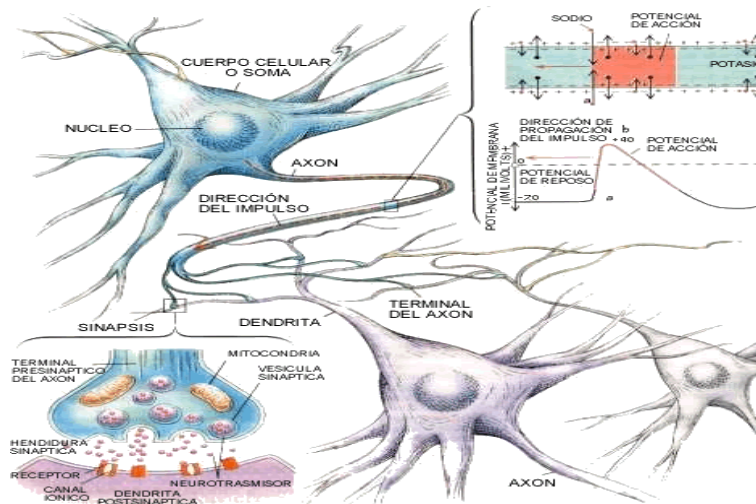


Figura 2. Esquema general que ilustra la génesis del potencial de acción en una sinapsis nerviosa.

Esta corriente intracelular se caracteriza por un cúmulo de cargas positivas que avanzan a lo largo de la dendrita provocando la generación de corrientes transmembrana hacia fuera de la célula. Estas corrientes transmembrana repelen las cargas positivas y generan oleadas de corrientes en dirección extracelular hacia la sinapsis. El resultado neto es una corriente igual pero opuesta que se dirige hacia la corriente intracelular primaria.

Son tres los tipos de corrientes generadas por un potencial postsináptico:

1. Corrientes iónicas y de desplazamiento transmembrana.
2. Corrientes intracelulares.
3. Corrientes de volumen extracelular.

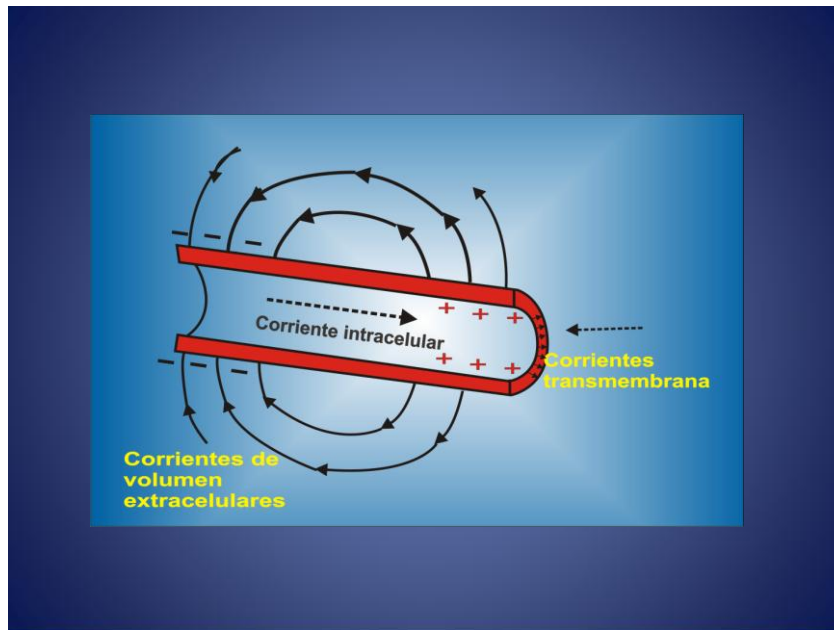


Figura 3. Patrón de flujo de corriente en una dendrita. Potencial postsináptico. La trayectoria de las líneas de corriente es continua con tres partes: (1) corrientes iónicas transmembrana y de desplazamiento, (2) corrientes intracelulares y (3) corrientes extracelulares.

Según la ley de *Biot-Savart*, cada pequeña corriente eléctrica produce un campo magnético asociado de tal manera que sería razonable pensar que las tres corrientes, transmembrana, intracelular y extracelular, participan en la generación de los campos magnéticos registrables extracranealmente. No obstante, y aunque la ley de *Biot-Savart* sigue siendo válida, esto no es así. Las corrientes transmembrana y de desplazamiento apenas contribuyen a la creación de campos magnéticos extracraneales debido a que son radialmente simétricas a los procesos neuronales así como a su baja intensidad (Swinney & Wikswo, 1980), esto es, el campo magnético generado por la corriente transmembrana de un lado del axón o de la dendrita cancela el campo emanado del lado opuesto de la membrana de la misma célula.

La aportación de las corrientes intra y extracelulares a la generación del campo magnético extracraneal depende de las características espaciales y temporales de las corrientes, así como de la geometría y de las propiedades de conductividad eléctrica de la cabeza. Mientras las corrientes extracelulares se extienden de forma radial a un número indeterminado de regiones, lo cual disminuye su densidad de corriente, las corrientes intracelulares mantienen constante su densidad, por lo que podemos considerar a éstas como los generadores básicos del campo magnético a registrar. Para

entender este aspecto, es útil referirse al campo magnético generado por el elemento de corriente más sencillo: el dipolo de corriente.

El **dipolo** se define como el elemento formado por dos cargas de signo opuesto separadas a una distancia muy pequeña. Aunque en un dipolo eléctrico, por ser las dos cargas iguales y opuestas, la carga neta es cero, el ligero desplazamiento que hay entre ellas es suficiente para producir un campo eléctrico diferente de cero. Entre ellas fluye una corriente de desplazamiento orientado de la carga negativa a la positiva y corrientes de retorno que fluyen según un patrón dipolar por el medio conductor.

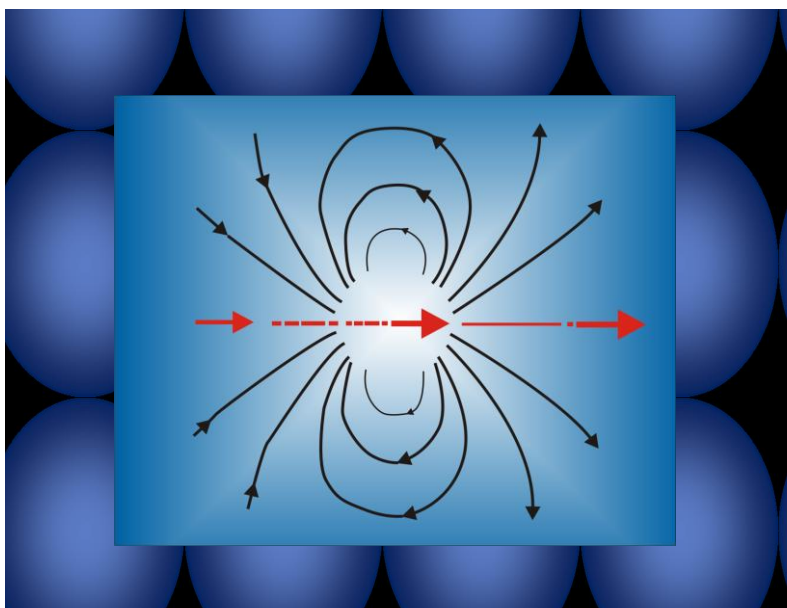


Figura 4. Patrón de corriente de un dipolo de corriente embebido en un volumen conductor.

Son evidentes las similitudes entre las imágenes  $x$  y  $y$  que indican que el dipolo eléctrico de corriente constituye un excelente medio de representación simplificado de las corrientes neuronales.

El campo magnético generado por un elemento de corriente tiene un comportamiento bastante aproximado al campo generado por un dipolo equivalente de corriente (*ECD* de sus siglas en inglés Equivalent Current Dipole) (Pizzella & Romani, 1990), con la ventaja de que el tratamiento matemático es mucho más sencillo. Por ello se adopta este modelo para explicar los campos magnéticos neuronales (Ortiz et al., 2001). El modelo *ECD* indica un estado en el que una carga positiva y otra negativa existen virtualmente en el mismo punto. Su distribución teórica en un mapa de isocampos cuando existen en el cerebro se denomina patrón dipolar. Cuando el mapa de isocampos en un punto determinado se estima que es similar al patrón dipolar, un dipolo



simple puede estimarse como fuente generadora en este punto empleando un modelo *ECD* (Pizzella & Romani, 1990).

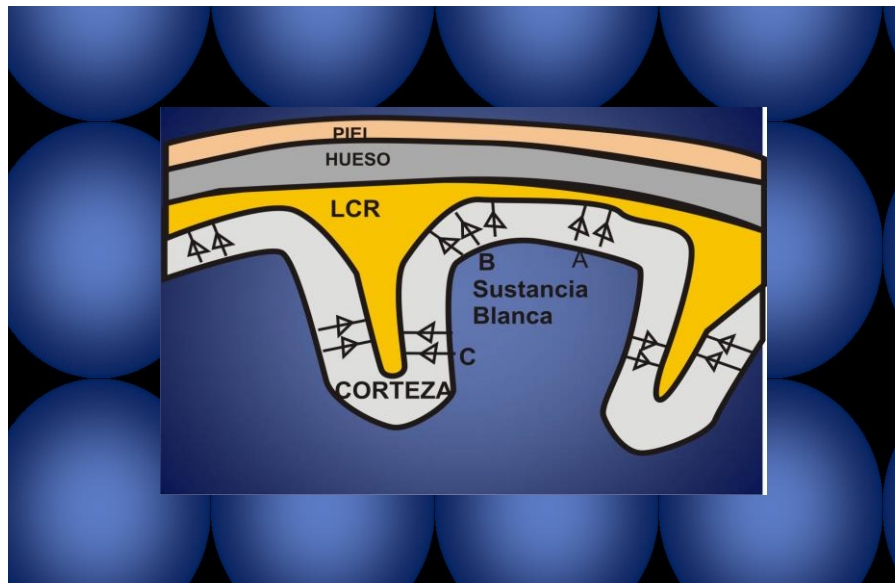


Figura 5. Neuronas piramidales de la corteza (A) orientadas perpendicularmente a la superficie craneal, (B) orientadas en ángulo y (C) orientadas paralelamente a la superficie craneal. Son éstas las responsables del campo magnético detectable desde la superficie. LCR, líquido cefalorraquídeo.

La morfología de la cabeza humana es bastante aproximada a la de una esfera, por lo que el modelo de análisis se aproxima lo suficiente al modelo de un dipolo de corriente en una esfera conductora. De esta manera, mientras sólo se considere el campo magnético normal al espacio conductor, las fuentes secundarias de campo no contribuirán al campo magnético registrado. En el caso de simetría esférica, sólo el componente tangencial de la fuente primaria generaría la señal magnética externa. Esto significaría que registraríamos desde la superficie craneal sobre todo las corrientes intracelulares de las dendritas orientadas paralelamente a dicha superficie.

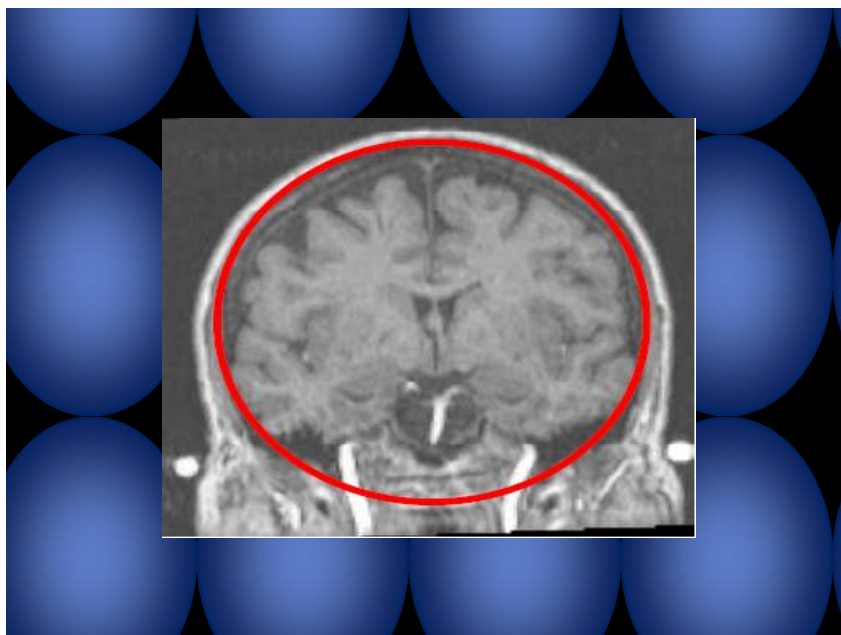


Figura 6. Los algoritmos empleados en el cálculo del campo magnético se basan en un modelo de dipolo en una esfera conductora, morfología que adopta de manera grosera la tabla interna del cráneo humano.

Para simplificar el análisis, se emplea el modelo que trata a la cabeza como un volumen conductor uniforme con simetría esférica, y se asume que el campo magnético generado por la configuración relevante de corrientes neuronales equivale a la representada por un único dipolo de corriente. El modelo matemático de cálculo de los campos magnéticos cerebrales se reduce, pues, al cálculo de un dipolo en una esfera.

Los algoritmos interactivos para la localización del dipolo se basan en el procedimiento de los mínimos cuadrados. Dada la dificultad para ajustar la curvatura de la superficie craneal a una esfera en toda su extensión, se considera la esfera que mejor se ajusta en curvatura a la región de interés y, su origen se determina mediante un algoritmo de mínimos cuadrados a la serie de puntos de digitalización (descritos más adelante en el capítulo) que se recogen durante el registro. El proceso comienza postulando un dipolo de corriente hipotético (modelo) con una localización, orientación e intensidad conocidas. La señal magnética exacta que este dipolo generaría en cada uno de los sensores es calculada mediante ecuaciones directas de *Maxwell*. Estos cálculos deben considerar la posición, la configuración y la orientación de los sensores, por lo que resulta esencial la determinación precisa de los mismos en relación a unos ejes de coordenadas centrados en la cabeza. Esto se consigue mediante el empleo de un sistema digitalizador en tres dimensiones (*3D*). Más adelante se explica escuetamente la digitalización *3D*.

La magnitud de la señal magnética en cada sensor calculada con ecuaciones directas, es comparada entonces con el valor que actualmente se está registrando. Este valor se calcula para todos los sensores a fin de determinar un valor de error entre el campo magnético modelo y el campo que se quiere medir. Los parámetros del dipolo hipotético varían y un nuevo valor de error se determina.

Este algoritmo se repite hasta que encuentran los parámetros del dipolo hipotético que generan el mejor ajuste (el error mínimo) entre el campo calculado y el campo medido. Una vez identificado el dipolo de mejor ajuste, su localización, orientación e intensidad de campo se toman como indicativas de los parámetros correspondientes al grupo de neuronas generadoras.

El *ECD* originado por una dendrita típica es de  $3 \times 10^{-14}$  Am. El campo originado por éste a una distancia de 4 cm será de  $2 \times 10^{-18}$  (Pizzella & Romani, 1990). La corriente que fluye a través de una sola neurona es demasiado pequeña y no puede producir campos magnéticos registrables en la superficie craneal. Para poder detectar un campo magnético en el exterior del scalp, se necesita la activación casi simultánea de  $10^4$ - $10^5$  células (Wikswo, 1989). Generalmente las fuentes *MEG* están distribuidas, pero la activación de incluso mayor número de neuronas puede asumirse como procedente de un área pequeña y ser modelada en un punto a través del modelo *ECD*.

La clave para que la estrategia del modelo de *ECD* sea útil en la localización de fuentes corticales no radica en la observación que las corrientes sinápticas de neuronas individuales tengan una configuración dipolar, sino que el volumen de la región activada sea pequeño en relación a la distancia desde la que se hace la medición. Efectivamente, si la extensión espacial de actividad cortical evocada es pequeña (unos milímetros) en relación a la distancia desde la que se mide el campo magnético extracraneal (algunos centímetros), el campo magnético correspondiente a dicha fuente se puede calcular como si fuera generado por un dipolo de corriente situado unos milímetros en profundidad con respecto a la lámina cortical. Las investigaciones de Okada sugieren que el más simple de los campos evocados que emane de la corteza, refleja áreas de activación del orden de  $1\text{-}5 \text{ mm}^3$ . Para un área de activación tan pequeña, la aproximación mediante *ECD* es satisfactoria y proporciona una ajustada localización del “centro de masa” de la región activada.

El campo neuromagnético asociado a un único evento postsináptico es inferior a la sensibilidad de los detectores de que disponemos en la actualidad. La pequeña magnitud de las corrientes asociadas con procesos postsinápticos únicos indica que alrededor de 1 millón

de sinapsis están implicadas en la generación de un campo magnético con la intensidad detectable en las experiencias convencionales. Existen más de  $10^5$  células piramidales por cada milímetro cúbico ( $\text{mm}^3$ ) de superficie cortical, cada cual con millones de sinapsis, de tal manera que la activación sincrónica de  $1.10^3$  sinapsis sería probablemente suficiente para la detección de la señal extracraneal.

Respecto a la orientación neuronal, debemos tomar en cuenta la variabilidad de orientación de éstas en las circunvoluciones de la corteza humana. Si bien su disposición cortical es perpendicular a la superficie, la distribución en gyri, con sus correspondientes surcos (cuyo objetivo es aumentar la superficie cortical hasta  $2000 \text{ cm}^2$ ) (Kandell, Schwartz & Hessel, 1991) hace que considerando las neuronas como dipolos, sus orientaciones bipolares se encuentran con diversas angulaciones respecto al scalp. En el caso de encontrarse en la superficie del gyrus, sus campos magnéticos serán paralelos a la superficie del scalp y por tanto, no serían captados por un sensor situado perpendicularmente a la superficie. Por suerte, la mayoría de las neuronas se encuentran en los sulci (proporción 8:1) y generan campos que podrán ser captados en el exterior (Maestú et al., 1999).

#### 1.2.2.2. La actividad relacionada con potenciales de acción.

Una neurona en reposo mantiene una actividad de carga de manera que el exterior se encuentra cargado negativamente con respecto al interior. La corriente iónica transmembrana asociada al cambio de conductancia produce corrientes extra e intracelulares.

En el caso de una neurona aislada en un medio conductor pasivo, es la corriente intracelular la que predomina como fuente de campo magnético, ya que presenta una considerable reducción de su densidad de corriente axial en los límites de la membrana. De manera que las corrientes extracelulares contribuyen escasamente a la generación de campo, y que la densidad de corriente distribuida en la parte exterior de la membrana es relativamente baja al presentar una simetría radial. Es difícil saber cómo contribuyen las corrientes extracelulares a la generación de campos magnéticos registrados en el exterior del *scalp* cuando estas neuronas se encuentran incluidas en el entramado neuronal.

Mientras las corrientes extracelulares se extienden de forma radial a un número indeterminado de regiones, se produce una disminución de la densidad de corriente. Las

corrientes intracelulares mantienen constante su densidad, por lo que podemos considerar a éstas como los generadores básicos del campo magnético a registrar. Dichas corrientes pueden ir asociadas con sinapsis inhibitorias que modifican la conductividad de la membrana postsináptica y dan lugar a los potenciales de acción, objeto fundamental de los estudios neurofisiológicos. La corriente dentro de una neurona se dirige siempre hacia el área de menor resistencia eléctrica y generalmente, desde el soma a la dendrita (en el caso de las corrientes intracelulares), mientras que, en el caso de las corrientes extracelulares, fluyen de la dendrita al soma completando las líneas de flujo. Si la corriente intracelular se asocia con un impulso excitatorio, el campo magnético registrado será mayor que si se asocia a una sinapsis inhibitoria (Okada et al., 1982).

Además de estos dos tipos de corriente, podemos encontrar corrientes transmembrana resultado de los desplazamientos iónicos. Sin embargo, estas corrientes contribuyen escasamente a la generación de campos magnéticos debido a su baja intensidad y a su simetría radial alrededor de los conductos neuronales, como sugieren Swinney & Wikswo en (1980). De todo lo anterior se desprende que, mientras la electroencefalografía se basa en la captación de las corrientes de volumen (corrientes transmembrana y extracelulares) y en menor medida en los potenciales de acción (corrientes intracelulares), la magnetoencefalografía ignora aquéllas y se centra principalmente en las corrientes intracelulares.

Cuando se genera un potencial de acción se produce una corriente de despolarización seguida por otra de repolarización. La corriente asociada a la cabecera de despolarización puede ser modelada por un dipolo de corriente orientado en la dirección de propagación, mientras que las corrientes asociadas con la repolarización son caracterizadas por un dipolo de corriente orientado hacia el soma. Por ello se podría concebir el impulso axonal como una corriente cuadrupolar que se desplaza a lo largo del axón. Dado el espesor del cráneo, de las membranas craneales y la piel, se requeriría la activación simultánea de cientos de miles de axones para la generación de una señal magnética detectable. Sin embargo, la corta duración de las corrientes intracelulares del potencial de acción y su poca extensión espacial hacen que sea muy improbable su contribución a la generación de señales extracraneales.

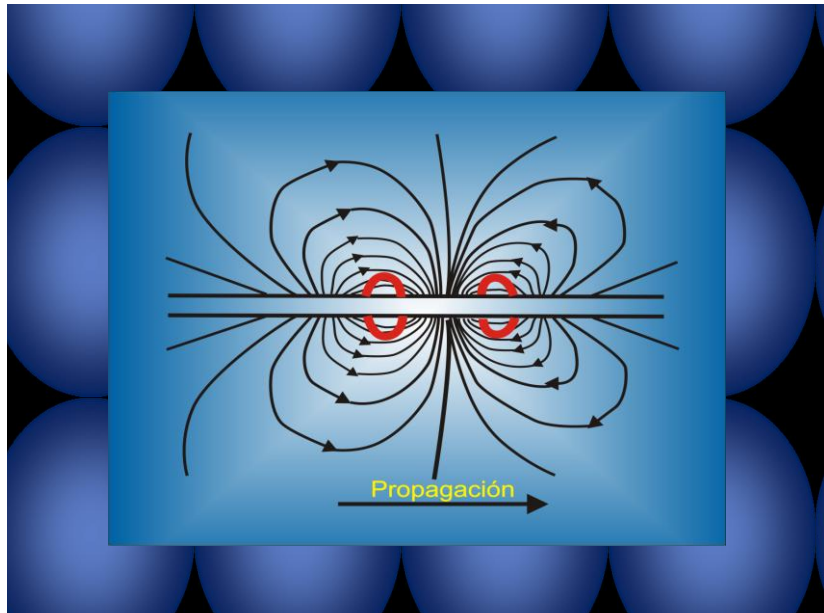


Figura 7. Diagrama de corrientes asociadas a los potenciales de acción.

En la detección extracraneal de los campos magnéticos debemos tener en cuenta, a la hora de identificar la fuente generadora, que dicho campo está condicionado por la contribución de una neurona individual o del sumatorio de campos de un grupo funcional de neuronas en la generación de un campo magnético, por lo que debemos considerar la morfología neuronal y su orientación con respecto a la superficie.

Algunas células nerviosas, como las neuronas estrelladas, tienen configuraciones dendríticas simétricas, de manera que su activación produce variaciones de potencial eléctrico confinado a la región dendrítica. Estas neuronas tienen una configuración *de campo cerrado*, no produciendo ninguna variación de potencial a distancia (Lorente de No, 1947).

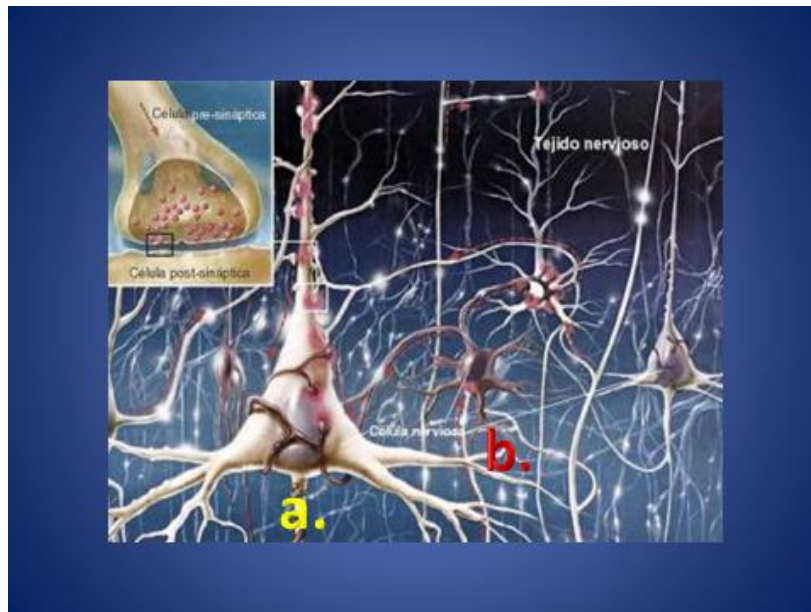


Figura 8. Imagen que ilustra la disposición de (a) Célula piramidal y (b) Célula estrellada.

Las células piramidales, al contrario, poseen un árbol dendrítico muy asimétrico, de manera que la activación de la dendrita apical causaría una variación de potencial eléctrico que discurriría por el medio extracelular. A esta configuración se le denomina de campo abierto. Las neuronas piramidales constituyen un 70% de las neuronas neocorticales, y la corriente que fluye por ellas se considera la responsable de las señales neuromagnéticas extracraneales. Dada la distribución lineal del axón, permiten identificar un campo magnético según un modelo dipolar.

Estos conceptos neuronales de campo abierto y cerrado se aplican también en las agrupaciones neuronales. Así, las neuronas piramidales de estructuras subcorticales se agrupan radialmente en esferas, y su activación simultánea producirá una cancelación de los campos magnéticos que se generan. La neocorteza, en cambio, se organiza en columnas neuronales, y funcionan como campos abiertos.

En realidad este modelo de campo abierto y campo cerrado es un constructo ideal, ya que en la naturaleza la organización neuronal se presenta como una combinación de ambos modelos (soma con simetría radial y axón con simetría axial), por lo que el campo magnético resultante estará determinado por la mayor magnitud de la simetría axial de las dendritas.

En la evaluación de señales neuromagnéticas nos encontramos con algunos problemas fundamentales:

- (a) Para que un campo magnético sea detectado en el exterior del *scalp* el número mínimo estimado de neuronas es de unas 10.000.
- (b) Respecto a la orientación neuronal, los sistemas actuales de captación han conseguido resolver en gran medida el problema de detectar los dipolos orientados perpendicularmente a la superficie al aumentar, por un lado, el número de sensores y, por el otro, modificando la angulación de éstos respecto a la superficie (Hämäläinen et al., 1993).
- (c) La señal magnética neuronal es tan pequeña que necesitamos un detector extremadamente sensible, y
- (d) estas débiles señales magnéticas deben ser aisladas de un ruidoso campo magnético exterior.

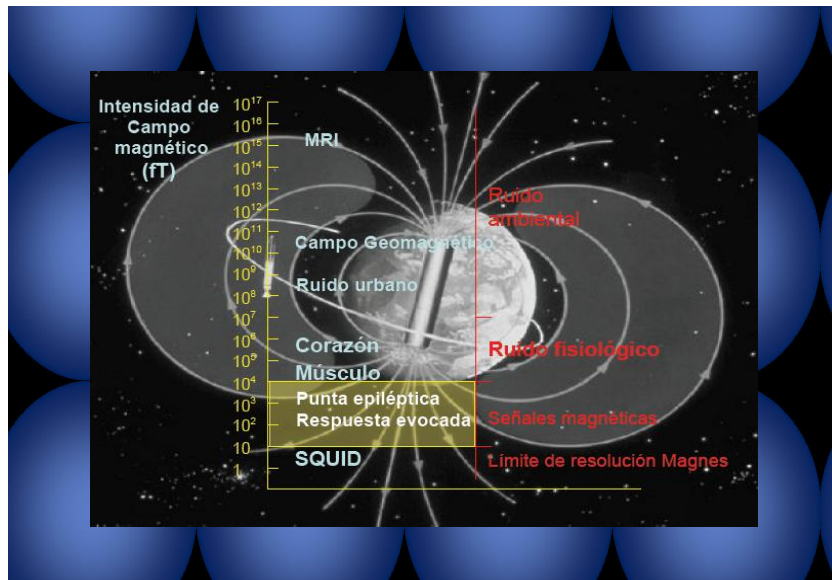


Figura 9. Intensidad del campo magnético originado por diferentes sistemas.

Efectivamente, incluso las señales neuromagnéticas más grandes, aquellas generadas por una crisis epiléptica, tienen una amplitud de tan sólo  $10^{-12}$  T, muchos grados menores que algunas fuentes que nos rodean.

Con el fin de obtener mediciones lo más fidedignas posibles y atenuar estas influencias magnéticas del exterior, se recurre a dos sistemas:

- Sistemas gradiométricos.
- Habitaciones aisladas magnéticamente.

Los **Sistemas gradiométricos** empleados para evitar los ruidos magnéticos exógenos, consisten en unos anillos captadores enrollados en direcciones contrarias de

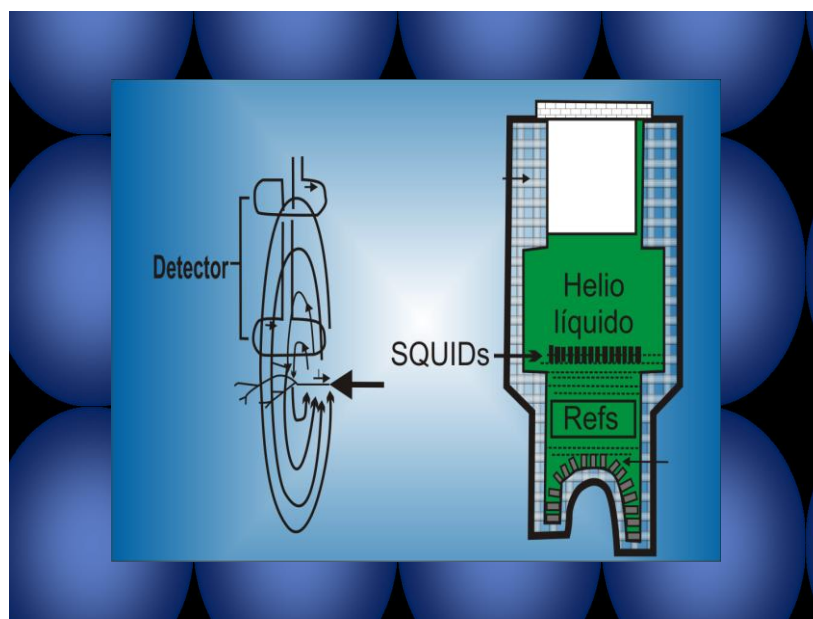


forma que restan el campo magnético exógeno el uno del otro al captarlo simultáneamente (Maestú et al., 1999). Es decir, consisten en la detección diferencial por medio de espiras opuestas de los campos magnéticos en dos puntos próximos del espacio, de forma que los campos externos puedan ser fácilmente cancelados (Ortiz et al., 2001). Estos gradiómetros pueden ser de primer, segundo y tercer orden según el número de anillos y según su disposición espacial, pueden ser de desarrollo axial o planar.

Cómo estos sensores funcionan a temperatura superconductora (4,2 °K) es necesario que el conjunto de gradiómetros se encuentren sumergidos en helio líquido para garantizar sus propiedades. Por lo que es necesario albergarlos en un dewar o vaso contenedor.

Los campos neuromagnéticos producidos por el flujo de corriente en las neuronas perpendiculares a la superficie craneal inducen una pequeña corriente eléctrica entre las espirales del electrodo de detección.

Si unimos el detector a un *SQUID* o Dispositivo Superconductor de Interferencia Cuántica, se puede medir la corriente inducida y, además, inferir la magnitud del campo magnético inductor. El *SQUID* actúa como un amplificador de corriente, y sólo actúa ante las variaciones de campo magnético, de manera que los campos magnéticos estables (como el de la Tierra) no interfieren en el resultado.



a.

b.

Figura 10. Dibujo esquemático de un magnetoencefalógrafo. Los sensores o electrodos de detección (a) recogen la débil señal neuromagnética. Acoplados al SQUID (b) y a temperaturas superconductoras, se incrementa el voltaje de la señal.

Para eliminar el ruido magnético no constante de fondo, como líneas de cableado eléctrico, ascensores, instrumentos electrónicos, tormentas o simples movimientos de objetos en la proximidad, el magnetómetro se introduce en una habitación aislada del campo magnético exterior (habitaciones blindadas o, en inglés, *Shielded Rooms*). Las paredes de dichas habitaciones se construyen con materiales de alta permeabilidad magnética (80000 frente a la del aire que es 1) como el mu-metal. Cuando un campo magnético externo se encuentra con estas paredes, tiende a seguir el camino de mayor permeabilidad, es decir, por las paredes y no penetrando en la habitación. La capacidad aislante de estas habitaciones varía en función de la frecuencia del ruido. Estas habitaciones son capaces de atenuar los campos externos entre 90-110 dB a una frecuencia de 1 Hz (Fagalay, 1990; Maestú et al., 1999).

A pesar de esto, la intensidad del campo magnético generado por una fuente magnética dipolar decrece con el cuadrado de la distancia desde el detector hasta la fuente. Esto quiere decir que la señal varía más si desplazamos el detector, por ejemplo, de una distancia de 2 cm a 4 cm, que si lo desplazamos de 1002 cm a 1004 cm. De esta manera funcionan los magnetómetros.

Midiendo el gradiente de intensidad del campo más que el valor absoluto de intensidad del mismo, podemos dar más importancia a las fuentes localizadas a una menor distancia del censor y despreciar aquellas fuentes más potentes pero más distantes. Así funcionan los gradiómetros, que consisten en dos magnetómetros enfrentados en serie y separados a una distancia; el registro final del gradiómetro es proporcional a la diferencia del campo magnético medido por los dos anillos.

La detección de fuentes profundas es importante siempre que se controlen las señales externas de ruido ambiental. Los modelos whole-headde casi 150 sensores de Mages-2500 garantizan una alta densidad de detectores sobre todas las áreas de la superficie craneal y una óptima caracterización espacial de la actividad magnética cerebral (Ortiz et al., 2001).

### 1.2.3. Obtención de señales neuromagnéticas.

El registro *MEG* se realiza en un centro especializado e inicia cuando el sujeto ha otorgado su consentimiento informado para la exploración.



Figura 11. Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego. Facultad de Medicina-UCM.

Fuentes potencialmente generadoras de artefactos magnéticos son eliminadas o desmagnetizadas antes de dar inicio al proceso de digitalización, proceso que hace posible registrar la señal magnética generada por el cerebro, conociendo previamente cuál es la ubicación espacial de la cabeza del sujeto de estudio con respecto a los sensores del magnetómetro, para lo cual se marcan una serie de puntos sobre los tres ejes del espacio que sirven de referencia para poder situarlos posteriormente sobre imágenes estructurales de Tomografía axial computarizada (*TAC*) o Resonancia Magnética (*RM*).

Para establecer dichas referencias, se emplea un sistema de bobinas (*coils*) situadas en regiones diferenciadas de la cabeza (nasion y antetrago de ambos lados) que, mediante un programa (*HPI*, *Head Position Indicator*) y un puntero que registra la señal electromagnética de la bobina, la sitúa espacialmente y permite obtener una referencia permanente de la posición de la cabeza.



Figura 12. Distribución de los cinco electrodos que definen los puntos por los que se trazarán los ejes cartesianos para definir el encuadre de la cabeza del sujeto en el espacio.

El censor o magnetómetro presenta un sistema de coordenadas cartesianas que se emplean en la determinación de los puntos en el espacio en relación con los electrodos de registro de señal del censor. Los datos así recogidos por el censor según su sistema de coordenadas, serán convertidas más tarde en coordenadas de encuadre de la cabeza del sujeto. Así, el origen ( $o$ ) de este sistema de coordenadas del censor queda definido por la localización del censor o canal A1. El eje  $z$  positiva se extiende desde el origen perpendicular hacia arriba, el eje  $x$  positivo, perpendicular a  $z$  y frontal, el eje  $y$  positivo, perpendicular a ambos y lateral izquierdo.

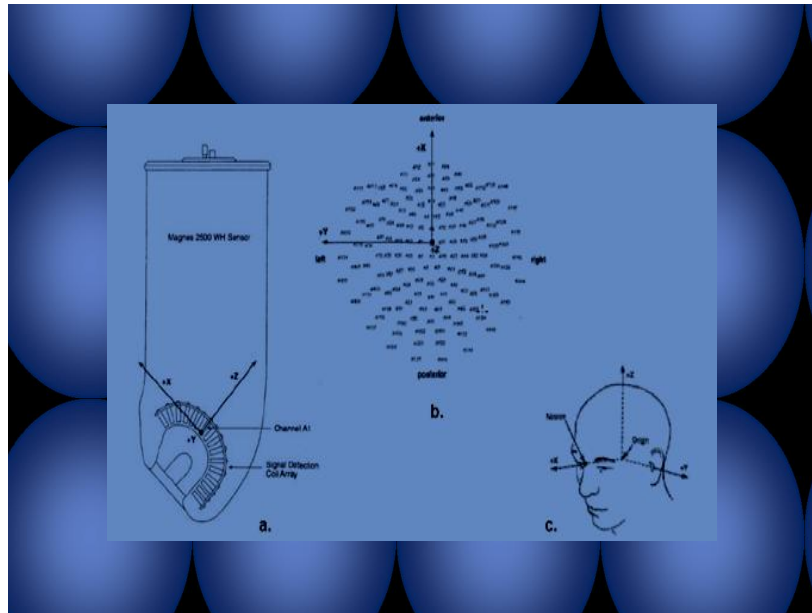


Figura 13. Sistema de coordenadas del sensor Magnes 2500 WH (a) que se superpone al sistema de 148 canales de manera que los ejes  $x$ ,  $y$ ,  $z$  tiene como origen el canal A1 (b). El Sistema de coordenadas correspondiente al encuadre de la cabeza del sujeto queda esquematizado en (c).

Para definir los puntos en el espacio en relación con la cabeza del paciente, se establece un eje de coordenadas cartesianas para el encuadre de la cabeza. Este sistema de coordenadas es único para cada paciente, y se calcula desde los puntos anteriores determinados por digitalización. De esta manera, se podrán luego superponer las imágenes anatómicas del cerebro de cada paciente. Para definir el sistema de encuadre de la cabeza, se requieren tres puntos: el nasión, el preauricular izquierdo (*LPA*) y el preauricular derecho (*RPA*). El origen ( $o'$ ) de este sistema de coordenadas individual está constituido por el punto medio entre los puntos *LPA* y *RPA*. El eje  $x$  positivo pasa por el nasión desde  $o'$ , el eje  $z$  se extiende cranealmente perpendicular al eje  $x$  desde el origen y, el eje  $y$ , se conforma desde el origen lateralmente, perpendicular a  $x$  y  $z$ . Cinco electrodos se colocan sobre los puntos fiduciales de la cabeza del sujeto para registrar la posición de la misma durante la exploración según los ejes cartesianos. Electrodo de *EEG*, *ECG* o *EOG* también se colocan en este momento.



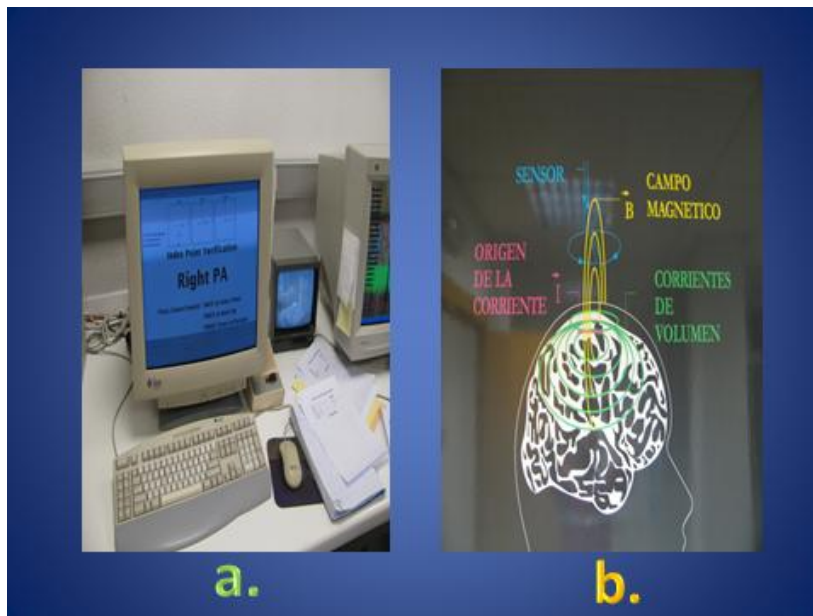
Figura 14. (a) Procedimiento para establecer un eje de coordenadas cartesianas mediante el cálculo desde los puntos anteriores determinados por digitalización. (b) Cinco electrodos se colocan sobre los puntos fiduciales de la cabeza del sujeto para registrar la posición de la misma durante la exploración según los ejes cartesianos.

En la habitación aislada magnéticamente, estos puntos se digitalizan en *3D*, proceso que define el marco espacial en coordenadas cartesianas de la cabeza del sujeto que servirá de referencia. También se digitaliza de la misma manera la superficie craneal para dar volumen a estos puntos y poder determinar la localización de las fuentes. Esta información se usará para registrar las fuentes localizadas por la *MEG* en la imagen superpuesta de *RM*.

Antes de cada registro se realiza una medida de la situación espacial de la cabeza del paciente, que se comprueba al finalizar el registro. De esta manera queda controlado cualquier movimiento involuntario del paciente que pueda influir en la localización errónea de las fuentes corticales.

Dado que este sistema de captación se basa en el registro del campo magnético punto a punto y no en la diferencia de potencial entre dos puntos sobre el *scalp* (como ocurre en el *EEG*), no necesita elaborar montajes diferentes, puesto que es posible analizar simultáneamente la actividad eléctrica del conjunto del cerebro sin emplear un

sistema referencial. Tampoco es necesario medir las resistencias, ya que el paso del campo magnético a través de los tejidos no se ve distorsionado.



a.

b.

Figura 15. a. Digitalización de la superficie craneal del sujeto mediante el programa HPI (Head Position Indicator). b. La señal magnética recogida por los sensores distribuidos en el casco es transformada en impulsos eléctricos mediante el anillo superconductor.

La señal generada por una población neuronal activa de manera sincrónica es recogida por los sensores distribuidos en el casco y separados aproximadamente 40 mm entre ellos. Esta señal magnética captada por los gradiómetros es transformada en impulsos eléctricos mediante el anillo superconductor del *SQUID*. Estos impulsos, extremadamente débiles, son digitalizados, amplificados y filtrados para su posterior análisis. Estos datos pueden ser analizados en tiempo real o posteriormente, una vez almacenados.



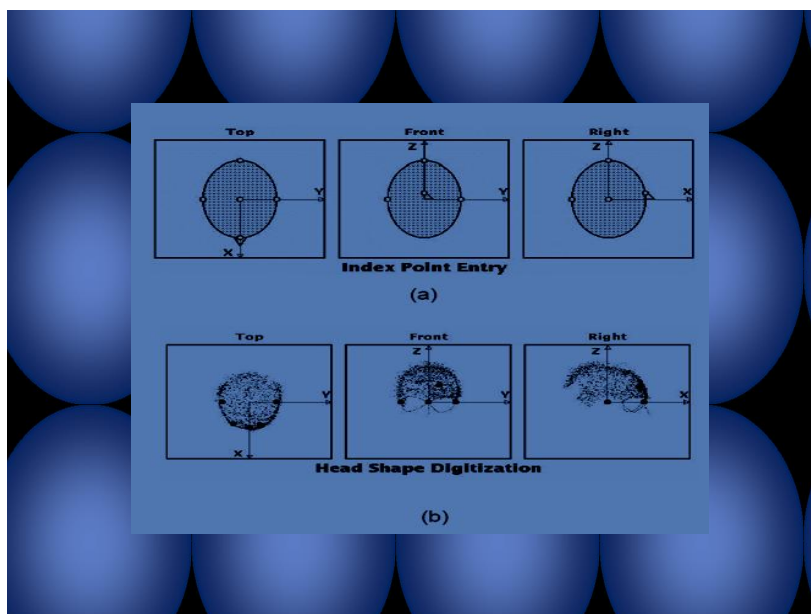


Figura 16. Esquema de los puntos fiduciales que se incorporan secuencialmente (a) y de la ulterior digitalización de la superficie craneal del sujeto (b). Mediante un programa HPI (Head Position Indicator) y un puntero que registra la señal electromagnética de cada electrodo, se obtiene una referencia permanente de la posición de la cabeza en el espacio.

Mediante distintos programas es posible elegir la frecuencia de muestreo, los filtros de bajas y altas frecuencias, designar un valor ideal de línea base, elegir los canales con los se quiere trabajar, promediar en los estudios de campos evocados, comparar áreas cerebrales y estimar el origen de dichas señales, etc. Posteriormente, es posible representar los resultados de las activaciones significativas sobre una imagen ideal (fantoma) o sobre una imagen estructural del sujeto (*RM* o *TAC*).

La representación de la actividad cerebral puede satisfacerse bien con un solo dipolo equivalente de corriente que corresponde a este grupo de neuronas que nos permitirá situar en el espacio el lugar preciso de activación con su intensidad y su dirección (Hämäläinen et al., 1993). Dicho dipolo deberá considerar el modelo sobre el que representar esa activación. Así, puede suponer que la cabeza es una esfera (*modelo esférico*), lo cual es válido en el caso de las áreas parietales u occipitales, que se adaptan a esta forma, pero no es excesivamente adecuado para interpretar el origen de señales producidas en áreas frontales o temporales. Por este motivo, se han postulado diversos modelos como el Laplaciano (Núñez, 1989; Yamron, 1996). O se han utilizado algunos supuestos previstos como es el caso de la mínima norma impuesta (*minimun norm estimates*) de Hämäläinen et al., (1994). Basada en un algoritmo estadístico de



probabilidades de distribución y que tiene como principal ventaja el permitir la identificación de la activación con un solo dipolo, aunque comete errores en registros en profundidad (Singh et al., 1992).

Como han publicado recientemente Buchner et al, (1997). El modelo de la forma real de la cabeza (*head shape realistic model*) se basa en la definición de múltiples triángulos (un mínimo de 3.000) a los que se asigna un valor de corriente equivalente, de modo que se aporta una mayor fiabilidad frente a la del modelo esférico.



Figura 17. Sistemas informáticos para procesar la información registrada con MEG. Mediante distintos programas es posible elegir la frecuencia de muestreo, los filtros de bajas y altas frecuencias, designar un valor ideal de línea base, elegir los canales con los se quiere trabajar, promediar en los estudios de campos evocados, comparar áreas cerebrales y estimar el origen de dichas señales siendo posible representar los resultados de las activaciones significativas sobre una imagen ideal (fantoma) o sobre una imagen estructural del sujeto (RM o TAC).

#### 1.2.4. Ventajas de la Magnetoencefalografía.

La idea de que los procesos corticales no se limitan a un área concreta cerebral, sino que responden a una activación sucesiva de circuitos neuronales que implican

varias áreas cerebrales, ha revolucionado el conocimiento de la actividad cerebral, de manera que algunas de estas técnicas han ampliado su abanico de aplicaciones clínicas. Para evaluar y entender la codificación cerebral se requieren técnicas que proporcionen información temporal y espacial de la actividad neuronal en su conjunto.

Se ha perfilado la *MEG* como una técnica de diagnóstico basada en la neuroimagen funcional que se ha consolidado en la exploración anatómica y funcional del cerebro debido a las siguientes cualidades:

Tabla 1. Cualidades de la exploración con Magnetoencefalografía.

<p>- Describe funcionalmente la actividad cerebral directa en unas latencias discretas y permite la valoración y seguimiento en el tiempo de la secuenciación de dicha actividad.</p>
<p>- Localiza espacialmente en forma muy precisa para cada instante de tiempo, con la posibilidad de incrementar la definición anatómica del resultado.</p>
<p>- Permite la exploración de los mismos repertorios de actividad su condición de nula invasividad y un coste razonable.</p>

Las técnicas de neuroimagen que hasta ahora se emplean tienen grandes ventajas, pero también limitaciones, lo que hace aún más interesante el papel potencial que puede desempeñar la *MEG*. No obstante, lejos de considerar estas técnicas excluyentes unas de otras, es más sensato abogar por una complementación de las mismas, en función de cada caso.

Cabe agrupar estas técnicas según:

Tabla 2. Diferencias esenciales de las técnicas en neuroimagen funcional.

<p>El empleo de elementos radiactivos procedentes de la descomposición o transformación de partículas, como es el caso del SPECT y el PET. Las limitaciones de estas técnicas vienen determinadas especialmente por el efecto acumulativo de la radiación a la que se somete al paciente, que influyen no solo en el grado de invasividad de la prueba, sino las limitaciones a la hora de repetirla; la resolución espacial del PET es óptima, mayor que la del SPECT, pero de baja resolución temporal. Se registra actividad funcional indirecta metabólica y de flujo, fenómenos secundarios a la activación intrínseca celular.</p>
<p>El aprovechamiento de la actividad electromagnética para determinar la fuente de la señal, como la fMRI, la MRS, el EEG y la MEG. Estos estudios reducen el grado de invasividad de manera que se pueden repetir sin riesgo para el paciente. La fMRI y la MRS utilizan fuentes electromagnéticas externas para generar una imagen. Además, generan y someten al paciente a campos magnéticos cuya acción sobre el organismo no está del todo esclarecida. La determinación de la actividad neuronal es también indirecta. El EEG y la MEG son las únicas técnicas disponibles que miden actividad neuronal directa con una mínima invasividad, lo cual permite valorar qué ocurre en ciertas latencias que las pruebas indirectas no aciertan a registrar. Efectivamente, las técnicas que presentan cualidades semejantes son el EEG y el MEG. El EEG registra diferencias de potencial en la despolarización celular, lo que obliga a emplear electrodos de registro y de referencia. Puede registrar con electrodos de superficie cortical o desde la superficie craneal. En el EEG convencional se colocan los electrodos en la superficie craneal, pero el campo eléctrico sufre distorsión debido a las distintas impedancias de los tejidos que tiene que atravesar la señal antes de llegar al electrodo. Ello obliga a promediar la señal y a la colocación de muchos canales, con el consiguiente riesgo de incrementar los artefactos.</p>

La MEG supera a todas estas pruebas permitiendo el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con:

Tabla 3. Ventajas de la Magnetoencefalografía frente a otras técnicas de neuroimagen funcional.

- Una resolución temporal máxima , con posibilidad de valorar la secuencia temporal de la actividad.
- Una resolución espacial superior al EEG, del orden de . mientras que en el EEG es de unos .
- Un grado de invasividad mínimo.
- Dado que este sistema de captación se basa en el registro del campo magnético punto a punto y no en la diferencia de potencial entre dos puntos sobre el scalp , no es necesario elaborar montajes diferentes, puesto que es posible analizar la actividad eléctrica del conjunto del cerebro sin emplear un sistema referencial.
- La detección de actividad fisiológica directa sin la necesidad de recurrir a electrodos de registro y de referencia.
- Mide la actividad neuronal directamente y no en función de fenómenos secundarios como el flujo sanguíneo o metabolismo.
- No es necesario medir resistencias, ya que el paso del campo magnético a través de los tejidos no se ve distorsionado por los mismos.
- Registro simultáneo de la actividad cerebral en toda la superficie craneal.
- La posibilidad de estudiar actividad espontánea o evocada.

#### 1.2.5. Estudio de señales *MEG* mediante métodos no lineales.

Debido a la compleja naturaleza de las señales de origen fisiológico, los métodos de análisis no lineal pueden proporcionar elementos para comprender las funciones y disfunciones de los órganos o sistemas que las generan, bien con el fin de caracterizar el comportamiento de algún órgano, así como de ayuda en el diagnóstico de diversas patologías (Paulus & Braff et al., 2003).

La teoría del análisis dinámico no lineal ha desarrollado nuevos métodos para el estudio de los sistemas complejos con múltiples variables. La dinámica no lineal ha sido uno de los métodos más utilizados para el análisis de sistemas complejos. El análisis no lineal ha sido aplicado a datos neurofisiológicos para entender la compleja dinámica de dichos procesos (Jeong et al., 2004).

Estos métodos son especialmente útiles en el análisis de datos experimentales obtenidos de simples variables tiempo señal como *EEG/MEG*. La creencia fundamental es que las señales *EEG/MEG* son generadas por procesos determinísticos que presentan interacciones no lineales entre las poblaciones neuronales. Para una red neuronal como el cerebro, la no linealidad aparece incluso a nivel celular y revela el comportamiento de las células nerviosas (Andrzejak et al., 2001). Debido a la naturaleza no lineal de las

interacciones neuronales a múltiples escalas temporales y espaciales, *EEG* y *MEG* parecen ser un dominio adecuado para el análisis tiempo y señal no lineales (Kantz & Schreiber et al., 1997). Además estos métodos, podrían complementar la información cerebral obtenida con el análisis espectral (Jeong et al., 2004).

El análisis no lineal de señales *EEG/MEG* ha sido orientado a la detección, caracterización y modelado de la dinámica cerebral no lineal y en el desarrollo de medidas no lineales que puedan ser aplicadas a señales con ruido, no estacionarias y de altas dimensiones. Lo primero significa que las  $10^{11}$  neuronas del cerebro no siguen una actividad completamente aleatoria, sino que presentan un comportamiento colectivo que, al contrario que en un sistema completamente determinista, es sensible a las condiciones iniciales (Kantz & Schreiber et al., 1997). En este sentido la hipótesis de un cerebro completamente estocástico puede rechazarse debido a su capacidad para realizar tareas cognitivas tan complejas. Por esta razón la dinámica cerebral puede capturarse a través del análisis no lineal de las señales de *EEG* y se ha demostrado concretamente que dicha metodología puede ofrecer información relevante acerca de la dinámica cortical registrada en las señales de *EEG* (Jeong et al., 1998). Pudiendo ser también aplicada a las señales obtenidas mediante magnetoencefalografía.

Los métodos para el estudio de los sistemas complejos con múltiples variables:

#### 1.2.5.1. Entropía Aproximada (*ApEn*).

La entropía aproximada (*ApEn*) es una familia de medidas estadísticas que permite distinguir conjuntos de datos a partir de medidas de regularidad (Pincus, 1991). Asigna un número no negativo a una serie temporal y cuantifica cómo son de previsibles las fluctuaciones de los valores de ésta. Una secuencia de datos que contenga una gran cantidad de patrones repetitivos tendrá una *ApEn* pequeña, mientras que una menos predecible (más irregular) tendrá una *ApEn* mayor (Pincus, 2001). Esta medida cuantifica la regularidad de los datos sin conocimiento a priori del sistema que la genera (Pincus, 1991). La entropía aproximada fue diseñada para medir el grado de predicción de una serie de puntos de datos. Por lo que es fundamentalmente una medida de regularidad estadística y no una medida directa de complejidad fisiológica. Además, no

prueba las propiedades no lineales de la señal y tampoco mide el comportamiento fractal (Pincus, 1991).

Para calcular la  $ApEn$  de una serie temporal es necesario fijar dos parámetros: una longitud  $m$  y una ventana de tolerancia  $r$ .  $ApEn$  mide la similitud logarítmica de que patrones próximos (separados menos que  $r$ ) para  $m$  observaciones contiguas permanezcan a una distancia menor que  $r$  en las siguientes comparaciones aumentando  $m$ . Es obligatorio considerar  $ApEn(m, r, N)$  donde  $N$  es el número de puntos de la serie – como una familia de medidas, por lo que las comparaciones han de realizarse con  $m$ ,  $r$  y  $N$  fijos (Pincus, 2001).  $ApEn$  depende de la longitud de la serie temporal analizada más de lo que inicialmente se creía y sugiere que en una serie temporal hay una mayor similitud que la que en realidad existe (Richman & Moorman, 2000). La medida de entropía puede clasificar sistemas complejos con al menos 1000 valores, tanto determinísticos caóticos y estocásticos definidos como variables que evolucionan a lo largo del tiempo de forma total o parcialmente aleatorias. Esta capacidad de discernir cambios en la complejidad de pequeñas cantidades de datos permite su aplicación en varios contextos. También se han utilizado para medir la irregularidad secuencial aplicada a secuencias finitas e infinitas y así identificar las secuencias irregulares (Goldberger et al., 2002).

Los métodos clásicos no lineales más utilizados para caracterizar la complejidad de un sistema son: el primer exponente positivo de Lyapunov ( $L_1$ ) y la dimensión de correlación ( $D_2$ ) (Gómez et al., 2006). Estas dos medidas, son maneras de cuantificar las propiedades de una señal. Siendo cada una de estas, una de varias maneras de convertir una secuencia de datos en uno o varios números. Este resultado, aumenta nuestro conocimiento del sistema en estudio, más que una simple compresión de medidas en un número (Kantz & Schreiber, 1997).

#### 1.2.5.2. Dimensión de Correlación ( $D_2$ ).

La dimensión de correlación nos da una idea de la dimensión mínima del espacio que debería tener para reconstruir el atractor. Para hacer este concepto más claro, el

objeto geométrico debe ser reconstruido de una muestra finita de puntos de datos que pueden además contener algunos errores. Entiéndase por objeto geométrico a una superficie o volumen con una determinada dimensión. El algoritmo tradicional de Grassberger-Procaccia (Grassberger & Procaccia, 1983) asume que la señal es estacionaria y libre de ruido. Por lo que, este cálculo puede ser susceptible a error.

Para un cálculo confiable de  $D_2$ , es necesaria una gran cantidad de datos, de una señal estacionaria y libre de ruido, lo que no se aplica a las señales fisiológicas (Eckmann & Ruelle, 1992).

#### 1.2.5.3. Exponente de Lyapunov ( $LE$ o $LI$ ).

Este mide el promedio a largo plazo de crecimiento exponencial (divergente) de pequeñas modificaciones de la condición inicial (Wolf, 1985).  $L_1$  es una medida dinámica de complejidad que describe la divergencia en la trayectoria comenzando a partir de los estados iniciales. Un exponente de Lyapunov máximo es un fuerte indicio de caos (Kantz & Schreiber, 1997). Esta medida es muy sensible al ruido, por lo que el esfuerzo numérico necesario para su cálculo es muy grande (Radhakrishnan & Gangadhar, 1998). Para su determinación es necesario grandes cantidades de datos estacionarios libres de ruido (Gallez & Babloyantz, 1991). Es importante recordar que el ruido reduce la complejidad, pues los datos con ruido simulan un sistema más independiente.

Las medidas clásicas para estimar la complejidad dinámica no lineal tienen desventajas. Para una estimación confiable de  $L_1$  y  $D_2$  es necesario datos de gran tamaño, señales estacionarias y libres de ruido, además la complejidad computacional de estos algoritmos es muy alta y requiere un gran esfuerzo numérico. Esto no puede llevarse a cabo con datos fisiológicos, por lo que es necesario el uso de otras medidas, como las desarrolladas por Lempel-Ziv (Eckmann & Ruelle, 1992).

#### 1.2.5.4. Información mutua ( $MI$ ).

La información mutua ( $MI$ ) es una medida de la dependencia estadística lineal y no lineal entre dos señales de tiempo derivada de la teoría de la información (Jeong,

Gore, & Peterson, 2001). Puede ser usada para medir la dependencia estadística entre dos subconjuntos de elementos neuronales (Tononi & Edelman, 1998).

La *MI* mide la información obtenida sobre una señal a partir de la medida de otra señal. Cuando los sistemas son completamente independientes entre sí la información mutua entre dos señales es cero, mientras que presenta un valor máximo cuando ambos son iguales (Jeong et al., 2001). Si dos sistemas multidimensionales presentan una alta información mutua esto significa que comparten la varianza o que están correlacionados, de forma más sencilla, el conocimiento de uno predice el otro (Friston, Tononi, & Sporns, 1995). La *IM* entre una medida  $X_i$  generada de un sistema  $X$ , y una medida  $Y_i$  generada de un sistema  $Y$ , es la cantidad de información que la medida  $X_i$  nos da sobre  $Y_i$ . Por lo tanto, *MI* es una medida del acoplamiento dinámico o transmisión de información entre  $X$  e  $Y$ . Aplicada a *EEG/MEG* podría describirse como una medida de conectividad funcional (Jeong et al., 2001).

#### 1.2.5.5. Autoinformación Mutua (*AMI*).

La *MI* entre dos medidas tomadas de una misma señal time serie  $x(t)$  separada en el tiempo  $\tau$  se denomina *AMI* (Teplan, Krakovska, & Stolz, 2006). Esta medida estima el grado en que  $x(t + \tau)$  puede predecirse por  $x(t)$  o la predicción media de puntos futuros en una time-series a partir de puntos en el pasado (Jeong et al., 2001).

La *AMI* puede ser utilizada para medir la regularidad en la señal, debido al hecho de que una disminución en la tasa de *AMI*, se encuentra correlacionada positivamente con la entropía (Paulus, 1993). La tasa de disminución de *AMI* con el aumento en el tiempo es una medida normalizada de la complejidad de la señal (Jeong et al., 2001).

La autoinformación mutua puede considerarse una versión no lineal de la función de auto correlación introducida por Shannon & Weaver (1949). No requiere de un gran número de puntos de datos para ser confiable y puede ser aplicada a señales no estacionarias. Menos de 2000 puntos de datos son suficientes para obtener una función *AMI* estable. Además, su cálculo es rápido (apenas algunos segundos) y el único parámetro necesario para su estimación es la frecuencia de muestreo de la señal. Por todo esto, *AMI* puede ser útil en la estimación de la complejidad de datos fisiológicos con *EEG/MEG* en comparación con medidas tradicionales como *L1* o *D2* (Jeong et al., 2001).



#### 1.2.5.6. Complejidad de Lempel-Ziv (*LZ*).

Esta medida captura la estructura temporal de la señal cerebral, por tanto es sensible a los cambios que se producen en la actividad cerebral a lo largo del tiempo. El cambio es una de las características básicas del cerebro. El parámetro de normalidad se define en este caso por su tendencia al cambio aspecto que no se produce en sujetos con ciertas patologías en que la actividad cerebral resulta más homogénea, es decir, con una tendencia disminuida al cambio (Zhang, et al., 2001). No obstante la noción de “capacidad de detectar el cambio” es meramente intuitiva, mientras que si no conocemos el significado real de esta medida su aplicación clínica es dudosa. En este sentido (Aboy et al., 2006) llevaron a cabo un estudio fundamental. Los autores probaron qué tipo de características de la señal producían cambios significativos, en sentido de aumento o disminución, en la complejidad *LZ*.

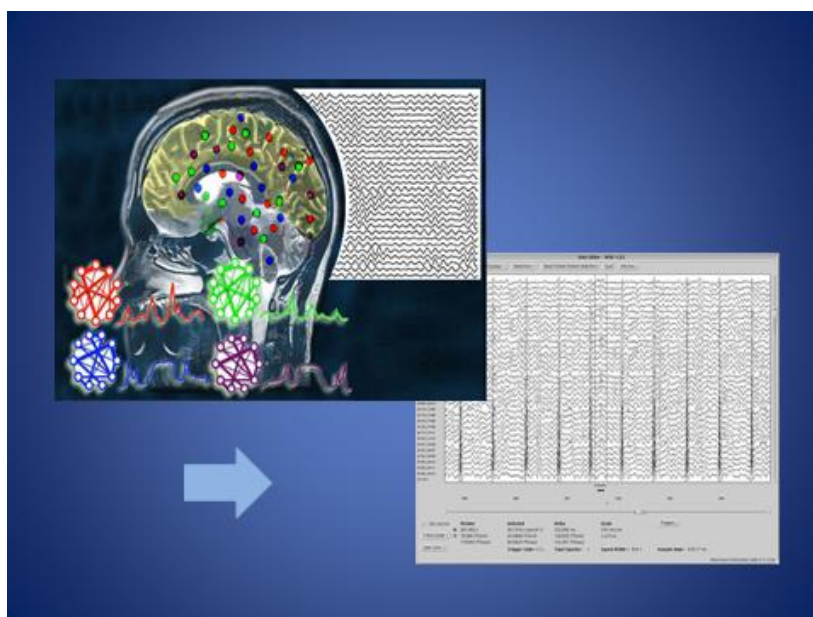


Figura 18. Estructura de la señal registrada con MEG.

Como parámetro fundamental tuvieron en consideración las limitaciones de la *MEG* y otras técnicas de neuroimagen en que el ruido (movimiento, interferencias externas, etc.) no influían significativamente en los valores *LZ*. Se ha considerado además que el factor que realmente produce una elevación de los valores de complejidad *LZ* es el “número de componentes de frecuencia” que tiene la señal. Esto es, cuantos más cambios de patrones de frecuencia haya en un registro dado de

actividad cerebral, esta presentará valores más altos de complejidad. Si la actividad se mantiene estable (o sincronizada) en una determinada frecuencia (alfa, theta, beta, delta, gamma, etc.) los valores de complejidad disminuyen significativamente.

#### 1.2.5.7. Ventajas del uso de la Complejidad Lempel-Ziv (*LZ*)

La complejidad *LZ* presenta múltiples ventajas con respecto a otros métodos de análisis no lineal derivadas de la teoría del caos.

- La complejidad *LZ* es, como ya vimos, menos sensible a factores externos (ruido) que puedan afectar a los registros fisiológicos, la consecuencia de esa menor sensibilidad es que la señal cerebral registrada no está tan afectada por fuentes adicionales de variabilidad, si exceptuamos las impuestas por la condiciones del sujeto que es registrado.
- No es necesario disponer de un gran número de datos para estimar su valor y su cálculo tiene un bajo coste computacional (Zhang et al., 1999). Es una medida sencilla de calcular. No requiere una gran extensión de datos (Wu & Xu, 1991), por lo que proporciona resultados confiables para segmentos cortos de señales, lo que es de gran importancia en la mayoría de los estudios clínicos (Ferenets, et al., 2006).
- La complejidad de *LZ* es una medida más precisa que *LI* para caracterizar el orden o desorden y la aparición de patrones espaciotemporales de actividad en una secuencia (Kaspar & Schuster, 1987).
- La ventaja más importante de la complejidad *LZ* con respecto a los métodos clásicos derivados de la teoría del caos posiblemente sea que no depende del modelo dinámico del sistema estudiado. De hecho, este método sólo considera las diferencias existentes entre los patrones relevantes en el sistema subyacente, independientemente de que éste sea un sistema determinista caótico o un proceso estocástico. Por lo tanto, con la complejidad *LZ* no se pretende determinar la existencia de caos, sino que se busca diferenciar registros en función de su complejidad, entendida ésta como la tasa de aparición de nuevos patrones (Zhang et al., 2001).

Finalmente, para calcular la complejidad *LZ* no es necesario fijar el valor de ningún parámetro, pues basta con definir un método de conversión de la señal original

en una secuencia formada por un número finito de símbolos (Abasolo et al., 2006). Por lo que una secuencia de dos símbolos (0 y 1), es suficiente para estudiar la complejidad dinámica del sistema (Radhakrishnan & Gangadhar, 1998; Xu, Liu, Liu, & Yang, 1997).

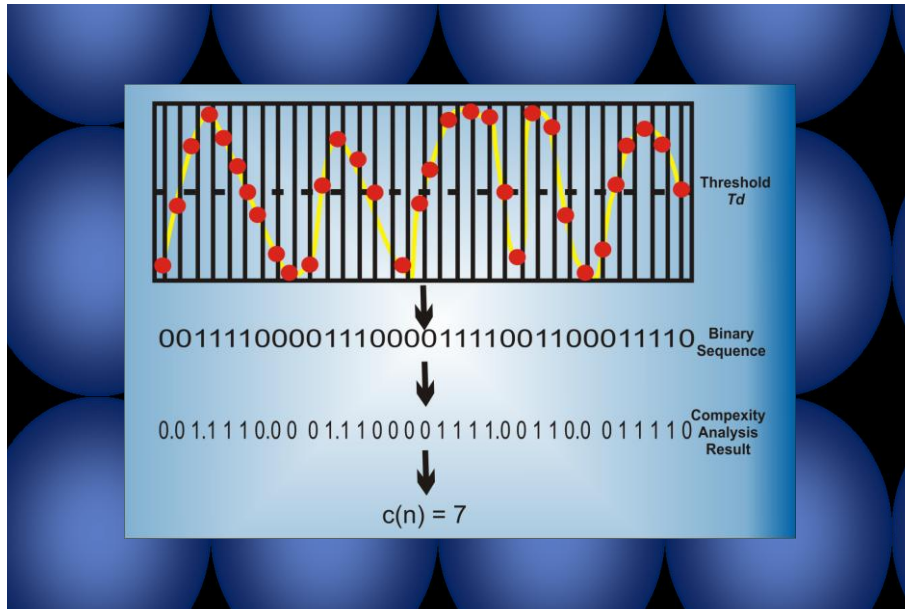


Figura 19. Ejemplo de Complejidad de Lempel-Ziv (Zhang et al., IEE Trans Biomed Eng, 2001).

#### 1.2.5.8. Aplicación de la Complejidad LZ en Biomedicina.

Entre estas: ha sido utilizada para caracterización de complejidad de secuencias de ADN (Gusev, et al., 1999), de respuestas neuronales en la corteza visual primaria a diferentes tipos de estímulos (Szczepaski, Amigo, Wajnryb, & Sanchez-Vives, 2003). Se han utilizado para estudiar la dinámica electrocardiográfica, en la detección de taquicardia y fibrilación ventricular (Zhang, Zhu, & Wang, 2000; Zhang, Zhu, Thakor, & Wang, 1999) o para analizar señales electromiográficas (Radhakrishnan & Gangadhar, 1998). También se ha empleado para analizar señales de electroencefalografía (*EEG*) y (*MEG*) en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Abasolo, et al., 2006; Gómez, et al., 2006) y para medir la profundidad de la anestesia (Ferenets et al., 2006); Zhang, Roy, & Jensen, 2001). Asimismo, se ha demostrado que la complejidad LZ permite estimar la complejidad de la señal durante ataques epilépticos (Radhakrishnan & Gangadhar, 1998).



## **II. CAPÍTULO SEGUNDO**

### **2. COMPLEJIDAD Y CONECTIVIDAD CEREBRAL**



## **2. Complejidad y Conectividad cerebral.**

Con la finalidad de comprender las interacciones dinámicas dadas en el cerebro humano, Phillips et al.,(1984) y Tononi et al.,(1992) han introducido el concepto de especialización e integración funcional haciendo referencia a la actividad cerebral, cuya tendencia es conciliar dos exigencias aparentemente opuestas. En primer lugar, para llevar a cabo ciertas funciones necesita extraer de forma rápida y fiable las características importantes de las entradas sensoriales, atributo de la segregación funcional o conjuntos de neuronas (especializadas). En segundo lugar, la facultad de generar estados cognitivos y de percepción coherentes, que permitirían a un organismo responder adecuadamente a los eventos subyacentes, se logra mediante la integración de la actividad de las neuronas especializadas. Esta dinámica de las interacciones neuronales puede ser capturada cuantitativamente mediante conceptos de la teoría de información estadística, en particular, mediante la definición de una medida de complejidad, que pone en evidencia la relación positiva entre conectividad cerebral y complejidad de la señal.

La complejidad mide en forma indirecta el grado en que un patrón de conectividad funcional producido por las unidades o áreas dentro de un sistema neuronal combina los requisitos dobles, de segregación funcional y de integración, estas interacciones producen patrones temporales de correlaciones o “conectividad” que implica la distribución de poblaciones neuronales dentro y fuera de las áreas corticales. Cuando hace referencia a dinámicas locales es una medida sensible en términos de especialización funcional, y haciendo alusión a la dinámica global, se habla de integración funcional, ambas características expresadas en conjunto, se pueden interpretar como un sistema complejo.

### **2.1. El concepto de Conectividad Cerebral.**

Dada la tendencia que tienen las distintas regiones cerebrales de coordinarse con el objeto de ejecutar funciones específicas, se ha extendido operacionalmente el concepto de conectividad cerebral que define la correlación temporal entre los acontecimientos neurofisiológicos espacialmente a distancia, y reflejan la dependencia estadística entre dos señales fisiológicas, proporcionando información sobre la

interacción funcional entre las correspondientes regiones del cerebro. De este modo se puede dilucidar que las funciones mentales tienen una dinámica dependiente de esta interacción cuyo requerimiento contempla que en la red neuronal coexista un equilibrio entre la integración y segregación de las distintas regiones cerebrales (Tononi et al., 1994).

Evidencias experimentales de estas interacciones dinámicas fueron inicialmente planteadas en algunos estudios de la corteza visual primaria de gatos, e indican la presencia de neuronas selectivas para la orientación que mostraron respuestas oscilatorias cerca de los 40 Hz al ser estimuladas (Eckhorn et al., 1988; Gray, Konig, Engel, & Singer, 1989). Lo más interesante desde la perspectiva de la conectividad es que estas neuronas sincronizaron su respuesta cuando se presentó un contorno visual en movimiento coherente, mientras que no se observó sincronía en la respuesta posterior a estímulos incoherentes (Gray et al., 1989). Estos resultados representan la primera evidencia neurofisiológica de sincronización neuronal en percepción, y plantea que una actividad sincronizada de dos grupos celulares puede deberse a un estímulo común o al acoplamiento dinámico mediado por conexiones generalmente recíprocas.

El fenómeno de sincronización sucede cuando dos eventos sobrevienen al mismo tiempo. Una muestra de ello se ha valorado en estudios electrofisiológicos en primates despiertos, que han demostrado modulación significativa de las correlaciones temporales entre las neuronas motoras de la corteza frontal durante la realización de tareas conductuales (Riehle, Grun, Diesmann, & Aertsen, 1997). Así como un incremento en la actividad sincronizada en tareas de atención (Steinmetz et al., 2000).

Estudios de simulación computacional a gran escala del sistema tálamo-cortical en mamíferos han demostrado las bases estructurales para la generación de la actividad rítmica y sincronizada. Se verificó en dichos ensayos la actividad en unas 65000 neuronas organizadas en múltiples áreas talámicas y corticales, se constató que el sistema tálamo-cortical consiste en disímiles variedades de macro circuitos, donde la actividad rítmica de alta frecuencia en poblaciones distantes de neuronas, depende de la dinámica de estas uniones corticales ínterlaminares, generalmente polisinápticas y de la propagación de estas oscilaciones, gracias a la conectividad intra e inter áreas (Lumer, Edelman, & Tononi, 1997). Se consideró además que para que las neuronas estén correlacionadas, deben estar activas y que los niveles de actividad son afectados por los patrones temporales de correlación dentro de la red. Fenómeno producido por la



sensibilidad de las neuronas corticales, tanto individuales como grupales, según el tiempo en que se presente el estímulo (König, Engel, & Singer, 1996). Al cuantificar la información integrada en una agrupación funcional, se ha de tener en cuenta desde el punto de vista teórico que la alta información y la alta integración tienen requerimientos opuestos: la primera, requiere el disparo independiente de los grupos neuronales especializados, mientras que la segunda, requiere que su actividad conjunta sea altamente coherente. Esta paradoja, puede ser resuelta considerando la segregación funcional y la integración en un único contexto teórico mediante los fundamentos estadísticos de la teoría información (Tononi, Edelman, & Sporns, 1998).

En simulaciones computarizadas, puntualmente es fácil observar que distintas estructuras anatómicas llevan a cabo distintos patrones de conectividad funcional. Sin embargo cuando se trata de sustratos biológicos los planteamientos teóricos pierden la perspectiva de la red neuronal como tal. Aunque ya se habrían mencionado previamente aproximaciones muy interesantes en investigaciones acerca del fenómeno de segregación funcional en la corteza visual, se ha observado que dicha región cerebral está compuesta de numerosas áreas anatómicas y fisiológicas, cada una especializada en un aspecto particular de la visión, como la forma, el movimiento o color (Felleman & Van Essen, 1991). Se ha comprobado que dentro de un área cortical determinada, los grupos neuronales distantes se encuentran unidos por conexiones intrínsecas también denominadas conexiones tangenciales u horizontales (Gilbert & Wiesel, 1989). Estudios precedentes demuestran la existencia de estas conexiones en forma de redes anatómicas que comprenden grupos de axones que de manera irregular unen varios grupos de neuronas (Felleman & Van Essen, 1991; Scannell, Blakemore, & Young, 1995). La mayoría de estas uniones son recíprocas, proporcionando el sustrato estructural para la reentrada, el procesamiento de interacciones dinámicas entre poblaciones celulares a grandes distancias, que conduce a correlaciones espacio temporales inter e intra áreas corticales (Edelman, 1978). Esto indica, que si un sistema está compuesto de elementos funcionalmente segregados, y la integración promedio de los subconjuntos pequeños es baja, significa que estos dispositivos tienen funciones especializadas independientes. Por otro lado, si el mismo sistema muestra un comportamiento cooperativo a nivel global, el promedio de integración de los subconjuntos sería alto. En este sentido, la complejidad sería alta sólo si el sistema es altamente integrado y especializado. Un buen ejemplo de ello es el *EEG* cuando se manifiesta hipersincrónico (semejante al estado



unidades que interactúan entre sí, de manera más marcada que con el resto del sistema neuronal. (Tononi, McIntosh, Russell & Edelman, 1998). La virtud de estas aplicaciones están orientadas a datos multidimensionales obtenidos por simulación computarizada así como por neuroimagen o neurofisiología (Sporns et al., 2000).

## 2.2. El Concepto de Complejidad.

Asumiendo una concordancia positiva en la relación entre conectividad cerebral y complejidad de la señal, diversas líneas de investigación han desarrollado estrategias metodológicas para cuantificar esta equivalencia, basadas en observaciones derivadas de estudios que han instrumentalizado valores de complejidad para caracterizar ciertos procesos biológicos.

Como punto de partida, no resulta sencillo definir la complejidad. Se han ofrecido una docena de explicaciones y todas ellas quedan escuetas en un aspecto u otro. Edmonds et al., (1996) realizan una revisión de las diferentes definiciones y sus defectos, concluyendo que la complejidad necesariamente depende del idioma que se utiliza para conformar el sistema. Si se analiza desde la palabra original en latín *complexus*, que significa "entrelazado", "entrelazadas" se puede inferir que un complejo necesita dos o más componentes, que se unen de tal manera que resulta difícil segregarlos. Del mismo modo, el Diccionario Oxford define algo "Complejo" si se trata de "hechos (por lo general varios) estrechamente relacionados en sus partes". Aquí encontramos la dualidad básica entre las partes que están al mismo tiempo distintos y conectados.

A partir de este marco referencial se plantea intuitivamente, que un sistema sería más complejo si más partes se podrían distinguir, y a mayor número de enlaces entre ellos exista. Por tanto, aspectos como distinción y conexión son dimensiones que caracterizan la complejidad. La primera corresponde a la variedad, la heterogeneidad, al hecho de que diferentes partes del complejo se comportan de manera distinta llevando al sistema al límite del desorden, al caos o la entropía. Y la conexión hace relación a la coacción, a redundancia, al hecho de que las diferentes partes no son independientes, que el conocimiento de una parte permite la determinación de las características de las otras partes y conduce al orden o neguentropía, como en un cristal perfecto, donde la posición de una molécula es completamente determinado por las posiciones de las moléculas

vecinas a la que está obligado. La complejidad sólo puede existir si ambos aspectos están presentes: ni perfecto desorden (que puede ser descrito estadísticamente a través de la ley de los grandes números), ni perfecto estado (que puede ser descrito por tradicionales métodos deterministas). Así pues, puede decirse que es situado entre orden y desorden, o, utilizando una expresión de moda recientemente, "en el borde del caos" (Waldrop et al., 1992). La noción de complejidad tiene una inherente vinculación a varias disquisiciones en física y biología, incluyendo entropía, el azar, y la teoría de la información (Grassberger et al., 1987; Shannon et al., 1949; Takens et al., 1981; Tashman et al., 1979). Varias aplicaciones se han orientado al entendimiento de la fisiología y fisiopatología de los procesos dados en los constructos de la biología humana (Yates et al., 1987; Yates et al., 1984) a partir del denominado "análisis del caos". Los estimadores de complejidad de la señal cerebral, asumen el comportamiento no-estacionario o aleatorio de las redes neuronales y examinan las características físicas de las señales eléctricas y magnéticas con el objetivo de extraer de ellas toda la información que contienen. (Friston, 1996) realizó un estudio de simulación por ordenador que pretendía reproducir la actividad cerebral *EEG* de un "cerebro esquizofrénico". Este estudio pretendía probar que el síndrome de desconexión hipotetizado para la esquizofrenia producía una disminución significativa de los valores de complejidad dimensional generada por dicho modelo de cerebro esquizofrénico. Los resultados confirmaron la hipótesis inicial de Friston. Sin embargo se debe considerar con mucha prudencia estos trabajos de simulación debido a que no capturan con riqueza, la conectividad cerebral "real" determinados en los valores de complejidad de la señal neurofisiológica.

En este sentido se están delineando investigaciones que podrían aportar soluciones a este problema básico. La línea de estudio en la que se asocian conocimientos de termodinámica y auto-organización sitúan su interés en el desarrollo de un abordaje físico biológico a la comprensión de las bases fisiológicas del comportamiento, impulsando la utilización de herramientas dinámicas no lineales. (Abasolo et al., 2005; Gómez et al., 2006; Glass et al., 1988; Kugler et al., 1987; Rosen et al., 1978; Yates et al., 1987; Goldberger et al., 1987; Heath et al., 2000; Kaplan et al., 1995; Pincus et al., 1991).

La no-linealidad del cerebro, está implícita en su unidad anatómica y fisiológica conocida como neurona (Andrzejak et al., 2001) y asume el comportamiento dinámico

de las mismas, que se encuentran presididos por mecanismos de umbral y saturación, fenómenos típicamente no-lineales, es decir, reflejan que la respuesta de la neurona no es proporcional a los estímulos que recibe en cada momento. Por ello se requiere de una medida que sea capaz de capturar la estructura temporal de la señal, además de estar dotada de una sensibilidad a los cambios que se producen en la actividad cerebral a lo largo del tiempo y que puedan ser cuantificados en términos estadísticos. Esta medida de complejidad basada en la entropía, propuesta por Tononi, Sporns & Edelman (1994), captura estadísticamente el equilibrio entre la especialización e integración funcional, fenómenos innatos de las dinámicas cerebrales en los que se consiente la interacción de un incontable número de unidades neuronales que operan en un rango de escalas temporales y espaciales permitiendo la ejecución de funciones adaptativas.

Cuando se hace mención a los mecanismos dinámicos de la función cerebral, dentro del contexto de las señales biológicas, los investigadores han desarrollado nuevas técnicas derivadas de la teoría de la complejidad y los algoritmos empleados actualmente miden, de forma general, dos aspectos de los sistemas biológicos:

1. El grado de entropía o “predictibilidad” del sistema, (entropía aproximada, entropía espectral, etc.) y
2. el número mínimo de variables, componentes o generadores que permiten describir el comportamiento de ese sistema (dimensión de correlación, componentes de Lyapunov, complejidad de Lempel-Ziv (Pereda et al., 2005)).

Algunos de estos instrumentos tienen limitaciones para caracterizar el comportamiento no lineal de los sistemas biológicos y carecen de sensibilidad para cuantificar la complejidad inherente de las interacciones neuronales, dadas por un balance entre un comportamiento caótico y uno coherentemente organizado. Por tanto se debe hacer mención que las técnicas que presentan dichas restricciones son la de Kolmogorov-Chaitin, y otras que son derivadas de la teoría de la información (como la complejidad) y de la dinámica no lineal (exponente de Lyapunov) (Friston, Tononi et al., 1995).

### 2.3. El concepto de Complejidad de Lempel-Ziv (*LZ*).

La complejidad de Lempel-Ziv (*LZ*) es un método que sí logra dimensionar estadísticamente las interacciones dinámicas neuronales a través del análisis de las señales cerebrales. Denominado complejidad de Lempel-Ziv en honor a sus precursores

que concibieron en 1976 este sistema de medida de patrones de complejidad para secuencias de longitud finita, resulta ideal por diversas razones, una de ellas es que valores más elevados de complejidad *LZ* (en una escala de cero a uno) se corresponden con un mayor patrón de complejidad en los datos analizados. Entre las características de este parámetro también se destacan que no depende de si la señal a analizar ha sido generada por un proceso aleatorio o determinista, en que se obtiene siempre el mismo resultado bajo las mismas condiciones iniciales (Hornero et al., 2008) y contiene la noción de complejidad en el sentido estadístico del término (entropía de Shannon), así como en el determinista (complejidad de Kolmogorov) (Zozor et al., 2005).

Esta medida de complejidad se relaciona con el número de unidades de información presentes en la serie original y con la tasa de repetición de las mismas (Radhakrishnan, 1998). Al evaluar secuencias finitas aleatorias han sido utilizados los parámetros de complejidad algorítmicos introducidos para resolver algunos problemas teóricos de información y de aplicaciones como: codificación, compresión de datos y generación de señales. Esta medida no paramétrica de complejidad, está relacionada con el número de distintos patrones en una determinada secuencia y su frecuencia de ocurrencia. La complejidad  $c(n)$  refleja el orden que se mantiene en la secuencia. Una reducción en el valor de esta medida indica un aumento en el orden o formación de patrones en la secuencia (Lempel & Ziv, 1976).

Los preceptos de la complejidad de *LZ*, han encontrado aplicación desde hace algún tiempo en el ámbito científico, concretamente en el estudio de las señales cerebrales posibilitando capturar la estructura temporal de las mismas, debido a su sensibilidad para detectar los cambios que se producen en la actividad neuronal a lo largo del tiempo. El cambio, como elemento modulador de los procesos adaptativos, es una de las características básicas del cerebro, por lo que resulta fundamental al analizar una señal cerebral elijamos un método sensible a este fenómeno.

Como precedente, Aboy et al., (2006) examinaron qué características de la señal producían cambios significativos en la complejidad de *LZ*, es decir analizaron las variaciones que producían un aumento o disminución de la complejidad de *LZ* y descubrieron que los valores de la complejidad *LZ* no se alteraban significativamente con las interferencias externas denominadas también ruidos, aspecto limitante de varias técnicas de neuroimagen incluidas la *MEG*. Otra observación importante en cuanto a la medida de complejidad es la preeminencia de determinados patrones de frecuencia.

Se ha verificado que la mayor variabilidad en frecuencias induce valores más altos de complejidad, sin embargo la preeminente actividad en frecuencias bajas que caracteriza a ciertas patologías produce una disminución marginal de los valores de complejidad.

Cabe destacar por tanto, que el factor que objetivamente produce una elevación de los valores de complejidad *LZ* es el “número de componentes de frecuencia” que tiene la señal. Esto es, cuantos más cambios de patrones de frecuencia haya en un registro dado de actividad cerebral, éste presentará valores más altos de complejidad *LZ*. Si la actividad se mantiene estable (o sincronizada) en una determinada frecuencia ya sea (alfa, theta, beta, delta, gamma, etc.) los valores de complejidad disminuirán significativamente. Esto confiere una aplicación interesante al estudio de las señales biomédicas así como para medir la regularidad de la información fisiológica.

Un punto clave y redundante en el estudio de las señales fisiológicas se basa en capturar a través de estas técnicas, la sumatoria de la actividad postsináptica de un gran número de neuronas corticales que se encuentran espacialmente distribuidas pero funcionalmente conectadas (integradas) (Anokhin, Muller, Lindenberger, Heath & Myers, 2006). El *EEG* y la *MEG* podrían reflejar el número de estados en un sistema derivados de esta interacción entre sus elementos, que a través del análisis de la complejidad de señales biológicas (por ejemplo, con una mayor complejidad cuando refleja un gran número de sistemas oscilatorios separables) (Tononi et al., 1998), proporcionarían una perspectiva real, en que dicha medida de complejidad constituya un indicador de la dinámica neuronal, que aporte información al entendimiento de los mecanismos que regulan la función normal y anormal del cerebro.

Su relevancia por tanto radica en que una dinámica oscilatoria alterada, podría servir como marcador biológico de anormalidades cerebrales presentes en algunos trastornos neuropsiquiátricos (Lutzenberger, Elbert, Birbaumer, Ray, & Schupp, 1992; Molle et al., 1996).





### **III. CAPITULO TERCERO**

#### **3. CONECTIVIDAD Y COMPLEJIDAD EN PROCESOS BIOLÓGICOS**

### 3. Conectividad y Complejidad en procesos biológicos.

Las redes neuronales surgen en tempranas etapas del periodo embriogénico como un esfuerzo de la naturaleza, en instituir el sistema más complejo, que determina la diferencia entre el ser humano y otras especies animales. El conocimiento de las propiedades estructurales, químicas y alteraciones funcionales que acompañan el neurodesarrollo es uno de los principales objetivos de la investigación en neurociencia.

En este sentido determinados estudios han examinado que los cambios estructurales son particularmente rápidos durante la infancia, pero siguen un patrón de disminución que progresa durante las siguientes fases de desarrollo que se manifiestan claramente en las estructuras de ondas en el *EEG* (Duffy et al., 1993; Gasser et al., 1988; Hartikainen et al., 1992; Kemper, 1994; Polich, 1997; Rossini et al., 2007; Thompson et al., 2000). La interpretación neurofisiológica de estos fenómenos está delimitada en términos de conectividad cerebral y se considera que la investigación acerca de la maduración del cerebro durante las distintas fases evolutivas es especialmente importante, dada la existencia de períodos más agudos de reorganización neuronal, que favorecen la variación normal o la gestación de importantes enfermedades mentales (Keshavan et al., 1994).

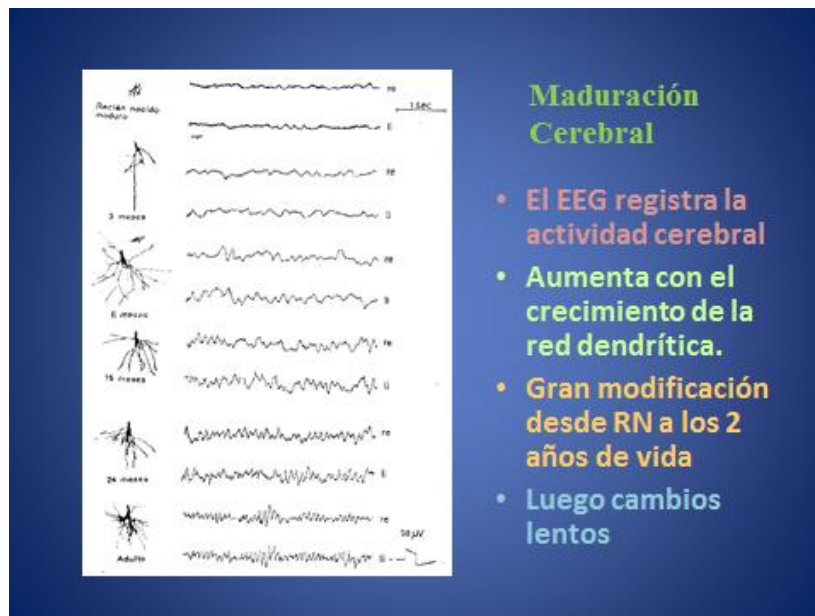


Figura 21. Ilustración de la maduración del cerebro durante las distintas fases evolutivas.

A pesar de la creciente evidencia de modificaciones en la estructura y función del cerebro durante la infancia, adolescencia y principios de la edad adulta, el

conocimiento de los procesos específicos que generan dichos cambios en las señales *EEG* y *MEG* con la edad es limitado, en efecto sería prioritario revisar las nociones previas, acerca de la neurogénesis con la pretensión de entender la organización dinámica de las distintas regiones cerebrales.

### 3.1. Redes Neuronales y Neurodesarrollo.

Históricamente el sistema nervioso central ha sido concebido como una serie de conexiones sinápticas extensamente enlazadas, que constituyen la base neuroanatómica y fisiológica de la neurotransmisión (Stahl, 2008). El periodo clave en el establecimiento de las redes neuronales se extiende desde las primeras semanas luego de la concepción con el inicio de la migración neuronal.

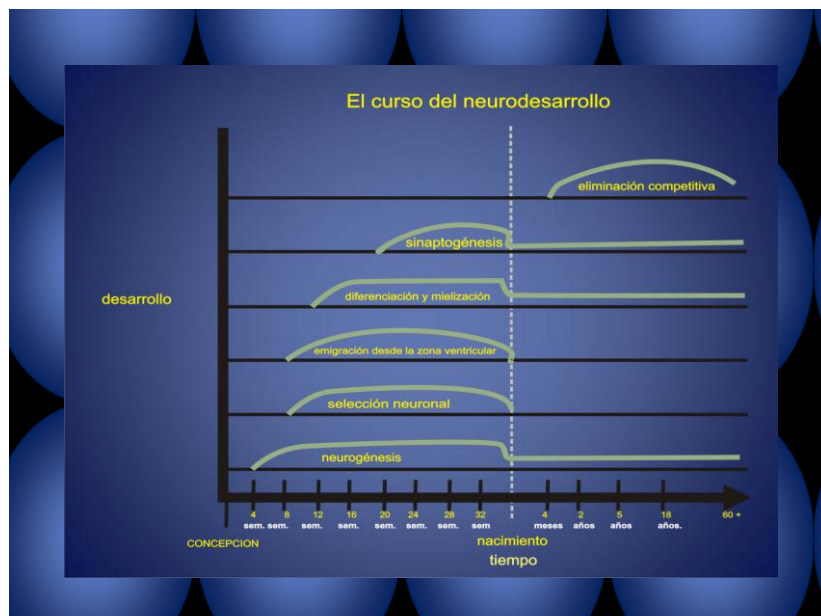


Figura 22. El curso del neurodesarrollo se ilustra aquí. La mayor parte de la neurogénesis, la selección neuronal y la migración ocurre antes del nacimiento, aunque recientemente se ha descubierto que nuevas neuronas pueden formarse en algunas regiones cerebrales en la vida adulta. Después del nacimiento la diferenciación y la migración de neuronas, así como la sinaptogénesis continúan durante toda la vida. La reestructuración del cerebro también ocurre a lo largo de la vida, siendo más activo en la infancia y la adolescencia en un proceso conocido como eliminación competitiva.

Al concluir el segundo trimestre de gestación muchas células nerviosas formadas son seleccionadas y estos procesos dinámicos de neo formación y proliferación son mucho más veloces antes del nacimiento que después, por lo que un individuo normal alcanza el 95% de volumen cerebral de un adulto a los 5 años, aunque se debe considerar que

muchos procesos que determinan la estructura cerebral, como la mielinización, arborización y reestructuración persisten a lo largo de la vida, siendo más activos en el periodo de eliminación competitiva que se extiende hasta finalizar la adolescencia.

### 3.2. Neurogenesis y Selección.

Como se ha destacado previamente, después de la concepción se desencadena una cascada de eventos, cuya consecuencia, es la diferenciación de las células madres embriogénicas en neuronas inmaduras, en adultos, ocurre en dos regiones evolutivamente primitivas: la zona subgranular del giro dentado hipocampal y en la zona subventricular del bulbo olfatorio cuya plasticidad es inherente (Stahl, 2008). En el caso particular del hipocampo adquiere relevancia como diana importante de las agresiones producidas por el estrés sostenido, la edad y las enfermedades neuropsiquiátricas. Dicho de otro modo, tiene un grado de vulnerabilidad superior respecto a otras regiones, aunque particularmente tiene la capacidad de regenerarse por sí mismo a través de la producción, migración y diferenciación de precursores celulares que pueden ser estimuladas por factores de crecimiento endógenos.

La selección neuronal está dada por mecanismos de apoptosis celular que se extienden desde etapas tempranas de la embriogénesis al nacimiento, e incluso hasta la vida adulta. Constituyen un factor protector durante la neurogeneración, en el caso que el *ADN* de las células dispuestas a replicarse esté dañado por efectos de toxinas, virus entre otros agresores ambientales. La apoptosis se encarga de eliminar sigilosamente los genes afectados determinando un proceso de selección natural conveniente para la supervivencia de los genes más aptos. No se debiera desestimar que la supervivencia neuronal está regulada por factores neurotróficos en los sistemas nerviosos central y periférico, algunos de ellos están relacionados con el factor de crecimiento nervioso (*NGF*), otros con la línea de células gliales como el factor neurotrófico derivado (*GDNF*) y otros con diversos factores neurotróficos señalados a continuación:

Tabla 4. Factores neurotróficos seleccionados.

» NGF	factor de crecimiento neuronal
» P75	receptores proapoptóticos
» TrkA	receptores antiapoptóticos
» GDNF	factores neurotróficos derivados de las línea de células gliales, las cuales incluyen neurturín, c-REF y R-alfa.
» BDNF	factor neurotrófico derivado del cerebro
» NT-3,4, y 5	neurotrofina 3, 4 y 5
» CNTF	factor neurotrófico ciliar
» ILGF I y II	factor de crecimiento parecido a insulina.
» FGF	factor de crecimiento de fibroblastos, los cuales vienen en ambas formas, la ácida y la básica
» EGF	factor de crecimiento epidermal

Es importante señalar que la supervivencia de una célula nerviosa depende de ciertas moléculas como son los factores de crecimiento nervioso (*NGF*) que pueden interactuar con factores que precipitan la muerte celular programada (pro apoptóticos), mediando una acción neuro protectora cuando estos (*NGF*) interactúan con receptores promotores de la supervivencia celular.

#### 3.2.1.1. Migración Neuronal.

Resulta útil considerar dentro de la arquitectura neuronal que no sólo se deben seleccionar las células nerviosas apropiadas, sino que la migración también debe desatarse en forma correcta, a fin de evitar trastornos del neurodesarrollo. Este proceso de migración está mediado por una forma de comunicación química que lleva a las neuronas a una velocidad de hasta millonésimas de metro por hora al lugar y en la secuencia apropiada.

En un inicio las neuronas seleccionadas tienen que emigrar a las zonas predefinidas del cerebro y siguen a las células gliales que establecen una matriz celular, así se constituye una vía a lo largo del cerebro que facilita a las neuronas asentarse en su destino a través de moléculas de adhesión que revisten la superficie de las células migratorias, mientras que las moléculas complementarias sobre la superficie de la glía, permiten a este emigrante adherirse al sitio donde la neurona se ancla temporalmente y avanza por el camino señalado por la primera neurona a través de una

ruta pavimentada por las superficies celulares apropiadas.

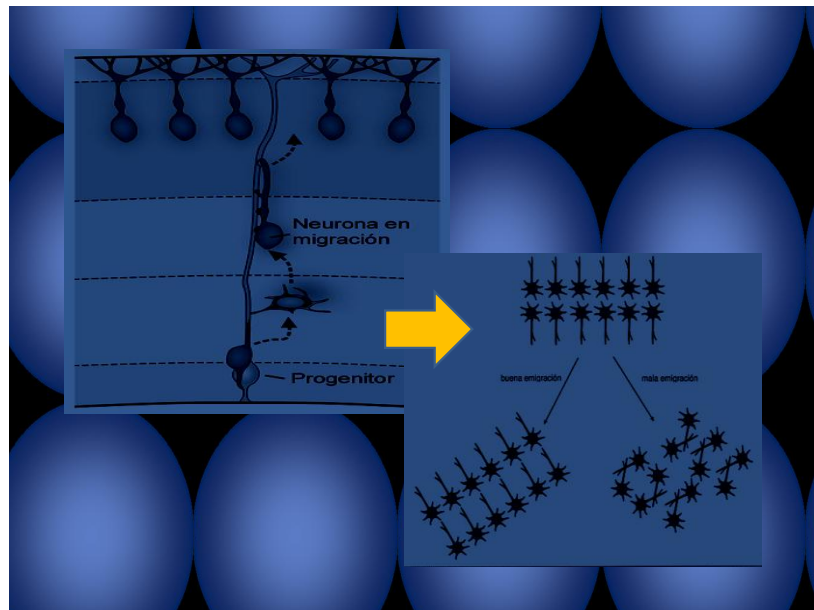


Figura 23. Migración neuronal. Las neuronas se forman en placas de crecimiento (arriba) y luego migran fuera del cerebro en desarrollo, si esto se realiza de forma adecuada (izquierda), las neuronas se alinean adecuadamente para crecer, desarrollarse y formar sinapsis de manera correcta. Sin embargo, si la migración es anómala (derecha), las neuronas no se sitúan en los lugares correctos por lo que no reciben los inputs apropiados de los axones entrantes, por tanto, no funcionan correctamente. Esto puede desencadenar un trastorno neurológico o psiquiátrico.

### 3.2.1.2. Sinaptogénesis.

Una vez establecido el proceso de migración neuronal, las células nerviosas pueden localizar los axones de otras neuronas en su lugar de destino, de este modo establecen conexiones sinápticas gracias a la determinación de las neurotrofinas que regulan la supervivencia de la célula neuronal, y también condicionan el brote axónico y su innervación. Las neurotrofinas pueden hacer que los axones en el cerebro en desarrollo crucen toda la corteza siguiendo trayectorias extensas y complejas a fin de alcanzar objetivos exactos, también inducen a las neuronas a extender axones haciéndoles formar un cono de crecimiento axonal. Una vez que este cono se haya establecido, las neurotrofinas así como otros factores producen diversas moléculas de reconocimiento para los axones germinantes, capaces tanto de repeler como atraer axones estableciendo una dirección al tráfico neuronal, de hecho algunas de estas moléculas se llaman semaforinas para reflejar esta función. Una vez que la punta del axón en crecimiento

alcanza su destino sufre un colapso mediado por ciertas moléculas denominadas colapsinas, permitiendo al axón acoplarse en la hendidura sináptica apropiada. Existen otras moléculas de reconocimiento (*RAGS*) que dirigen los axones hacia fuera emitiendo señales de guía para regular el axón. A medida que progresa el neurodesarrollo, la distancia en que los conos de crecimiento axonales pueden viajar es en gran medida limitada pero no se pierde del todo. El hecho de que el crecimiento axonal se conserva en el cerebro maduro sugiere que las neuronas continúan modificando sus objetivos de comunicación, quizás reparando, regenerando y reconstruyendo sinapsis a impetración de los deberes evolutivos de una neurona. Este proceso es supervisado por numerosas moléculas de reconocimiento tales como las netrinas, las moléculas de adhesión celular neuronal (*NCAMs*), las integrinas, cadherinas y las citocinas.

Tabla 5. Moléculas de reconocimiento seleccionadas.

» PSA-NCAM	molécula de adhesión de células neuronales de ácido polisialico
» NCAM	moléculas de adhesión de células neuronales tales como H-CAM, G-CAM, VCAM-1.
» APP	proteína precursora de amiloide
» Integrina	
» N-cadherina	
» Laminina	
» Tensina	
» Proteoglicanos	
» Molécula asociada al crecimiento unida a la heparina	
» Proteína glial unida al hialuronato	
» Clusterina	

El entramado sináptico se establece siguiendo un orden y una dirección preestablecida para un correcto cableado, este aspecto es crucial en términos del entendimientos de procesos fisiopatológicos, si esto no ocurre por ende, las neuronas degeneran y fracasan en el establecimiento de conexiones generan una sinapsis mal dirigida, el resultado será el establecimiento en un cableado anómalo que proporcionaría una transferencia patológica de información, es decir, comunicaciones neuronales confusas e incapaces de funcionar correctamente. Este sería el blanco específico que se

investiga, con la finalidad de generar potenciales agentes farmacológicos o estrategias terapéuticas que tengan por objetivo redirigir dichas neuronas correctamente solapando los efectos del fracaso sináptico.

Se ha postulado como posibilidad que los efectos del aprendizaje mediado por la repetición pueda tener un potencial para reestructurar y así rehabilitar el cerebro por largos periodos de tiempo. Aspecto que refuerza la idea que los tributos ambientales apropiados durante el neurodesarrollo parecen ser los objetivos deseables, esto puede llevar a la adecuada dirección y establecimiento sináptico. Por tanto la privación emocional, el abuso físico o las malas experiencias durante la infancia determinan una incorrecta sinaptogénesis, limitando la capacidad neuroadaptativa en el individuo.

#### 3.2.1.3. Plasticidad Neuronal.

Una vez que ocurre la migración neuronal y los axones crecen en la proximidad hacia las correctas dendritas, el paso siguiente es una conveniente estructuración molecular de las conexiones sinápticas entre ellas. Estas pueden ser axodendríticas, axosomáticas, axoaxónicas. Así, se establecen conexiones sinápticas simétricas o asimétricas según sea la orientación de la dirección de propagación de su señal de forma anterógrada (simétricas) o retrógrada (asimétricas).

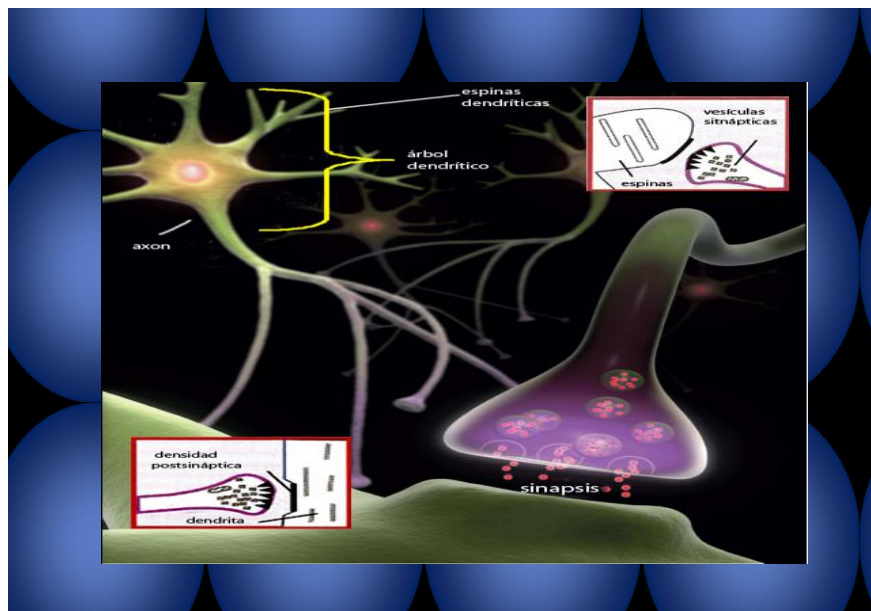


Figura 24. Conexiones axodendríticas, axosomáticas, axoaxónicas.

#### 3.2.1.4. Poda Sináptica.



Antes de los 6 años hay más sinapsis que en ninguna otra etapa de de vida, aunque sistemáticamente se eliminan la mitad de todas las conexiones subsistiendo un saldo a favor de aproximadamente cien trillones y un cerebro fuertemente estructurado. El proceso de eliminación sináptica o poda sináptica es un mecanismo de eliminación limitado de neuronas con el objeto de proporcionar una función de mantenimiento útil, en el que se excluyen las sinapsis viejas con tórpido funcionamiento.



Figura 25. Ilustración del proceso de poda sináptica.

Algunos procesos como la eliminación de factores de crecimiento y la excitotoxicidad en el neurodesarrollo se activan para producir la reestructuración del cerebro en la infancia tardía y la adolescencia, si todo ocurre normalmente las experiencias, el aprendizaje y la dotación genética llevarán al cerebro a seleccionar adecuadamente que conexiones persistirán y cuales deberán ser destruidas mediante moléculas de reconocimiento, la función de dichas moléculas es limitar un crecimiento axonal no deseado permitiendo una plasticidad estructural adecuada al prevenir el cableado cerebral caótico. Este proceso selectivo se mantiene en el cerebro maduro a una velocidad más restringida, aunque no del todo conocida, se postula que está limitada por factores neurotróficos, que posibilitan la modificación sináptica durante toda la vida de la neurona.

### 3.3. Complejidad y Maduración.

Anokhin & Meyer-Lindenberg en 1996 reseñaron un precepto que relaciona el proceso de maduración neuronal y la complejidad, de tal manera que estudios tradicionales realizados con métodos de análisis de *EEG* de desarrollo y maduración como por ejemplo, el análisis espectral, han demostrado cambios importantes en la actividad eléctrica cerebral a lo largo de la vida. Se han reconocido que los cambios más importantes ocurren en las dos primeras décadas de la vida, y están relacionados con la maduración cerebral: entre estos la reducción de la amplitud del *EEG*, disminución de la actividad lenta delta, theta, y aumento de la actividad alpha (Gasser, Verleger, Bacher & Sroka, 1988).

Un estudio previo en sujetos entre los 5-70 años realizado por Anokhin et al., (1996) demostró cambios en el espectro *EEG*: la potencia y la frecuencia alpha alcanzaron su pico a los 25 años aproximadamente, y luego comenzó a bajar lentamente después de los 30 años de edad. Mientras el espectro theta demostró la tendencia contraria. Esto sugiere un período óptimo fisiológico de la corteza cerebral, sobre los 25 años, después del cual el proceso de envejecimiento cerebral comienza lentamente. Dichos autores estudiaron una muestra que consistió en dos grupos de niños sanos (de ambos sexos), el primero entre los 7 y 8 años (41 niños) y el segundo entre los 13 a 14 años (41 niños). El grupo de adultos consistió en una muestra de 230 adultos (todos varones) de rangos etarios de 20 a 61 años. Verificaron que los cambios que ocurrieron durante el período de maduración cerebral son de especial interés, en lo que a un aumento de la complejidad dimensional *EEG* con la edad compete. Advirtieron que el grupo de sujetos a los 7 años, no presentó diferencias topográficas en términos de complejidad. En el grupo de sujetos entre los 7 y 14 años, el mayor aumento de complejidad fue observado en las regiones frontales y centrales, mientras que en las regiones occipitales no se observaron diferencias significativas. Como resultado, el grupo de 14 años, muestra una distribución similar a los adultos caracterizada por un aumento más uniforme de la dimensionalidad en todas las áreas cerebrales estudiadas. En los adultos, la dimensión *EEG* muestra un aumento casi lineal con la edad. En los sujetos de 7 años de edad, el ritmo alpha ya está bien establecido en el *EEG*, sin embargo, su frecuencia es menor que en los adultos. Además, hay una cantidad considerable de actividad lenta que está dispersa entre las ondas alpha. La futura maduración de la actividad electro-cortical está caracterizada por la aceleración del

ritmo alpha, que alcanza los 9.5-10 Hz a los 15 años, con una disminución gradual de la actividad lenta. En contraste la actividad rápida aumenta y es más frecuente en las áreas frontales (Petersen, Sellden, & Eeg-Olofsson, 1975). En particular, la coherencia *EEG* en las regiones frontales muestra un desarrollo acelerado durante la adolescencia. Además, los cambios en los patrones de frecuencia y coherencia *EEG* en el proceso de maduración muestran relación con las distintas etapas del desarrollo cognitivo (Hudspeth & Pribram, 1992). Es bien conocido que con la maduración aumentan los procesos de memoria, debido al aumento de información entrante, por lo que los sistemas neuronales y sus interacciones aumentan con la edad, lo que se refleja en un aumento de la complejidad *EEG* confirmando la hipótesis que la complejidad de la dinámica cerebral aumenta con la maduración cerebral. Tras tal conjetura Anokhin et al., (2000), propusieron la siguiente explicación: durante el desarrollo se produce una continua formación y modificación de los esquemas neuronales (especialización e integración). El mecanismo que explica este proceso, podría ser el desarrollo de conexiones córtico-corticales que favorece una excitación sincrónica neuronal (Singer, 1994). Un aumento de estos grupos neuronales oscilando a distintas frecuencias debería resultar en un aumento de la complejidad. Además, algunos cambios morfológicos cerebrales, también se mantienen a lo largo de la vida, particularmente el proceso de mielinización de la sustancia blanca que puede estar relacionado con un aumento en el número de interconexiones neuronales (Yakovlev & Lecours, 1967). La formación y modificación de los ensamblajes de las células neuronales (grupos de células relacionados funcionalmente distribuidos por el cortex, conectados por potentes circuitos excitatorios que muestran una activación sincrónica repetitiva) puede ser asumida durante el desarrollo individual. Este proceso puede estar determinado por una selección dependiente del uso de conexiones cortico-corticales que favorecen una excitación sincrónica de neuronas distribuidas (Singer, 1994). Tales ‘sistemas funcionales’ parecen estar influenciados por fenómenos ambientales tales como las experiencias personales: actos y comportamientos aprendidos, habilidades adquiridas, objetos y situaciones percibidas, etc. Un aumento en el número de de ensamblajes de células funcionalmente relacionadas con sus propias frecuencias, deberían resultar en un mayor número de generadores independientes y consecuentemente lleva a un valor más alto de correlación de dimensión de las series temporales de *EEG*. Además, los datos sugieren que un aumento en la complejidad de las dinámicas cerebrales dura toda la

vida, aspecto que puede ser atribuido a la continua adquisición y modificación de experiencias individuales a través del mecanismo de aprendizaje asociativo. Es importante recalcar que los resultados aquí presentados están basados en el *EEG* en reposo, representando un nivel basal de la actividad cerebral. Bajo estas condiciones de reposo con los ojos cerrados, la complejidad de las dinámicas cerebrales parece ser dependiente de la actividad generada internamente, tales como pensamiento e imaginación, más que de la estimulación sensorial o requerimientos de tareas (Lutzenberger et al., 1992; Schupp et al., 1994). Por lo tanto, el número y diversidad de los sistemas funcionales caracterizados en el estudio detrás de estos procesos mentales de ‘orden superior’ aumentan constantemente con la edad. Si tales interpretaciones del procesamiento neural subyacente a la dimensión de *EEG* son ciertas, los presentes hallazgos sugieren un incremento en la diversidad de ensamblajes celulares independientemente que oscilan con la edad, lo que significa que no está limitado al periodo de maduración cerebral como está definido por métodos de *EEG* tradicionales, sino continua también a lo largo de la edad. De manera interesante, algunos cambios morfológicos del cerebro son también duraderos a lo largo de la vida, en particular, la mielinización de la sustancia blanca cortical (Yakovlev & Lecours, 1967), lo cual puede estar directamente relacionado con el incremento en el número de interconexiones neuronales estables.

Anokhin et al., (2000), al observar que la complejidad dimensional *EEG* (*DCx*) aumenta con la edad, tanto en reposo como durante la realización de tareas cognitivas, utilizando el *ANOVA* verificaron un efecto significativo de la edad, que en la condición de reposo con los ojos cerrados, fue menor en las áreas occipitales, y mayor en todas las otras localizaciones *EEG*. Mientras que se observó un patrón opuesto durante la realización de la tarea cognitiva. Estos resultados indican un aumento generalizado de la complejidad dimensional *EEG* con la maduración cerebral tanto en reposo como durante la realización de tareas cognitivas, lo que demostró un aumento en la diferenciación funcional y especificidad local de la actividad electro cortical con la maduración cerebral.

### 3.4. Complejidad y Género.

Detallando el análisis de Anokhin et al., (2000), también se observó una

maduración más rápida de la actividad cortical en las niñas en comparación con los niños, acentuándose un aumento de esta diferencia en la adolescencia. De las frecuencias del análisis espectral *EEG*, sólo la frecuencia rápida (beta) demostró una diferencia significativa de género, dada por una mayor actividad beta en las niñas, lo que demuestra diferencias en el desarrollo medido por *EEG*. Estas diferencias sugieren una maduración cortical más dinámica, y posiblemente una ganancia en conexiones asociativas más veloz en las niñas durante el final de la adolescencia. La actividad alpha no mostró diferencias significativas en cuanto a género. Pravitha et al., (2005), investigaron la complejidad de la señal *EEG* para buscar cambios en la misma según el género. Se usó la medida no lineal de entropía aproximada (*ApEn* de sus siglas en inglés) introducida por Pincus (1991). Se registró la actividad *EEG* utilizando el sistema Geodésico de 128 canales, en una muestra de 20 atletas, compuesta por 10 mujeres (edad media=28.7) y 10 hombres (edad media=28.8) durante las siguientes condiciones: pasiva o en reposo con los ojos cerrados, pasiva con los ojos abiertos y activa durante la realización de una tarea aritmética de substracción en serie, que consistió en restar continuamente 7 de 1000, con los ojos cerrados durante 2 minutos. Se encontró una diferencia significativa en la complejidad en el estado de reposo entre ambos grupos (masculino y femenino). Además que la medida de *ApEn* fue más alta para la mayoría de los canales en el grupo femenino en comparación con el masculino en la condición de reposo dado por valores mayores de *ApEn* en la mayoría de los electrodos pre-frontales, fronto-temporales y centro-parietales. Esto confirma las diferencias en la forma en que los cerebros femeninos y masculinos procesan la información. Durante la realización de la tarea aritmética, no se observaron diferencias significativas entre las complejidades de los dos grupos.

Se especula que la razón de estas diferencias radican en las sutiles particularidades en la anatomía del cerebro, la química, y en determinados aspectos del desarrollo cerebral entre ambos géneros. Lo que llevaría a plantear la adherencia de una nueva ecuación al punto de vista del análisis de complejidad de señal desde la perspectiva de identificar las posibles diferencias.

### 3.5. Complejidad y Enfermedades Dinámicas.

Se ha demostrado que los métodos de análisis no lineal pueden ofrecer información plausible acerca de la dinámica cortical registrada en las señales de *EEG* y por tanto esto mismo podría extenderse al estudio de las señales *MEG* (Jeong, 2004). Ciertas evidencias demuestran la utilidad de estas herramientas de análisis de la actividad bioeléctrica en pacientes con trastornos mentales, cuya extraordinaria capacidad de extraer información de las señales neurofisiológicas proporcionarían resultados con notable precisión en cuanto a su sensibilidad/especificidad (Monastra et al., 2001). Como ya se habría mencionado en los capítulos precedentes los métodos no lineales aplicados a señales de *EEG* o *MEG* son generados por procesos deterministas que reflejan asociaciones no-lineales entre poblaciones de neuronas, dicho de otra manera, esto significa que la respuesta de la neurona no es proporcional a los estímulos que recibe en cada momento, generando como consecuencia una señal esencialmente variable y por tanto no-estacionaria ya que las características estadísticas básicas de la señal (media, desviación típica, etc.) no se mantienen estables a lo largo del tiempo. Esta propiedad es fundamental ya que recoge una de las esencias de la actividad cerebral: el cambio a través del tiempo.

Los parámetros de complejidad son utilizados para estimar la predictibilidad de las oscilaciones cerebrales y/o el número de osciladores independientes que subyacen a las señales observadas, tanto para las electroencefalográficas o magnetoencefalográficas. La complejidad *LZ* como herramienta de procesamiento de señales es objeto de estudio en la presente Tesis Doctoral, debido a su sensibilidad para detectar los cambios que se producen en la actividad cerebral. Se analizan a través de ella el “número de componentes de frecuencia” que tiene la señal. Esto es, cuantos más cambios de patrones de frecuencia haya en un registro dado de actividad cerebral, esta presentará valores más altos de complejidad *LZ*. Si la actividad se mantiene estable (o sincronizada) en una determinada frecuencia (alfa, theta, beta, delta, gamma, etc.) los valores de complejidad disminuyen considerablemente. Además la sensibilidad a los componentes temporales de la actividad cerebral confiere una aplicación interesante al estudio de las señales biomédicas en la estimación de la regularidad de la información fisiológica.

Como precedente se citarán algunas investigaciones centradas en el estudio de la dinámica cerebral a través de métodos de análisis no lineales en registros electrofisiológicos que muestran la utilidad de estas herramientas como marcador de estado.

#### 3.5.1. En la epilepsia.

Enfermedades que suponen un patrón dinámico como las crisis epilépticas generalizadas demuestran la tendencia que se caracteriza por la sincronización patológica de las ondas cerebrales, constatándose valores de complejidad *LZ* disminuidos en forma significativa en el periodo pre e ínter crítico para aumentar cuando la crisis desaparece (Radhakrishnan & Gangadhar et al., 1998).

La Epilepsia es definida en el libro “Principios de Medicina Interna, 17a edición de Harrison como "Una convulsión (del latín convulsio), fenómeno paroxístico producido por descargas anormales, excesivas e hipersincrónicas de un grupo de neuronas del sistema nervioso central (*SNC*)”.

##### 3.5.1.1. Epidemiología

Aunque una gran variedad de factores influyen en la incidencia y prevalencia de las convulsiones, éstas constituyen un trastorno neurológico común que afecta alrededor del 1% de la población mundial (Engel et al., 1993). La epilepsia es “la causa más frecuente de trastorno neurológico crónico, con una incidencia del 0.3% al 0.5% en las distintas poblaciones de todo el mundo” habiéndose estimado su prevalencia en 5 a 10 por 1000 habitantes (Lowenstein, 2005).

##### 3.5.1.2. Características Clínicas

Tabla 6. Características clínicas de las crisis convulsivas.

De acuerdo con la distribución de las descargas, esta actividad anormal del SNC se manifiesta de diferentes formas, que van desde una llamativa actividad convulsiva hasta fenómenos de experiencia subjetiva difíciles de advertir por un observador.

1. Pre-íctales: las manifestaciones clínicas en las crisis parciales complejas son autónomas (rubor), cognitivas (*dejà vu*, *jamais vu*), afectivas (miedo, irritabilidad...) o automatismos. Los trastornos mentales que están asociados a crisis parciales son alteraciones perceptivas, emocionales, y cognitivas.
2. Interictales: hay alteraciones de personalidad (egocentrismo, irritabilidad, perseveración en epilepsia temporal); del humor (depresivo o maníaco, en epilepsia temporal del hemisferio no dominante); y síntomas psicóticos (relacionado con el grado de compromiso metabólico, en epilepsia temporal). Pueden deberse a la enfermedad previa a un inadecuado tratamiento o a efectos secundarios del mismo.

#### 3.5.1.3. Fisiopatología.

Las convulsiones se caracterizan por un patrón de "propagación de las descargas rápidas" originaria de la participación casi sincrónica de poblaciones neuronales que no obedecen a un solo disturbio, sino que pueden deberse a múltiples causas, también pueden variar en función de la edad. De acuerdo con este punto de vista, una red epileptogénica se incluyen dos tipos de "nodos", ambos con una capacidad para generar actividad rápida debido a la alteración mecanismos relacionados con la regulación de la excitación y / o inhibición.

#### 3.5.1.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en la epilepsia.

Numerosos estudios en humanos y en modelos experimentales de epilepsia sugieren que las actividades crítica e intercrítica podrían generarse en regiones diferentes, involucrando distintos mecanismos celulares y sinápticos (Schwartzkroin et al., 1983; De Curtis et al., 2001). Mientras que en algunos pacientes la actividad intercrítica emerge de una región focalizada, en otros involucra la activación de áreas dispersas entre sí. Se estima que entre un 5 y un 33% de los pacientes con anomalías bitemporales podrían pertenecer a este último grupo (Engel et al., 1981). Asimismo,



estudios detallados muestran que sólo en un 40% de los pacientes la zona de inicio de la actividad crítica se encuentra contenida enteramente dentro de la zona de actividad intercrítica (Biton et al., (1989). Un estudio retrospectivo detallado de estos registros demuestra una gran complejidad electrofisiológica que incluye múltiples focos de actividad y complicados patrones espaciotemporales de interacción (Alarcón et al., 1997; Le Van Quyen et al., 1999). Muchos de estos patrones son difíciles de detectar visualmente y, en la mayoría de los casos, investigadores independientes pueden diferir en la forma de interpretarlos (Dümpelmann & Elger, 1999). Por otro lado, el análisis morfológico de los diferentes aspectos involucrados en la actividad intercrítica requiere una caracterización rigurosa de sus límites espaciales. Numerosos estudios histológicos han revelado la existencia de alteraciones microanatómicas asociadas a las zonas epileptógenas, como decrementos en la tinción de somatostatina o GABA en la corteza temporal (Haglund et al., 1992), así como de parvoalbúmina y diferentes subunidades de receptores de glutamato (Marco et al., 1996). En el hipocampo se ha descrito la existencia de reorganización axonal y pérdida de células asociado a la esclerosis (Babb et al., 1989; Franck et al., 1995).

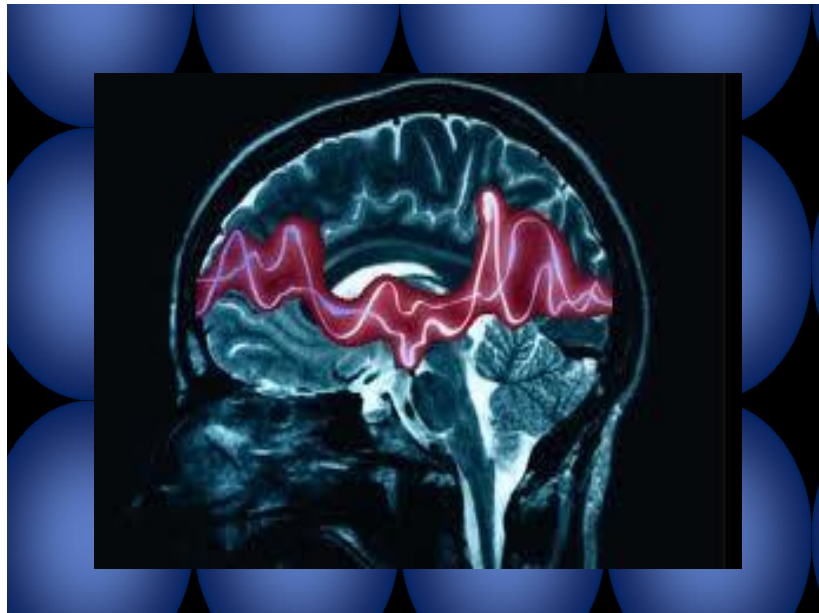


Figura 26. Esquema de los posibles circuitos involucrados en las crisis epilépticas.

#### 3.5.1.5. Métodos de Estudios.

En el 30% de los pacientes, las convulsiones no son lo suficientemente reducidas por los fármacos anti-comiciales motivo por el cual se las conoce como epilepsias resistentes, a menudo son parciales o focales dependiendo si el foco epileptógeno se origina en una región relativamente circunscrita del cerebro. Para los pacientes con epilepsia parcial, un tratamiento quirúrgico puede ser considerado y su éxito depende de la localización precisa y delimitación de la zona epileptógena (*ZE*) (a menudo varias estructuras) responsables de las convulsiones. El desafío consiste en determinar qué áreas del cerebro deben ser reducidas de manera que las convulsiones se supriman en virtud de la restricción los déficit (sensorial-motor o cognitivos) post-quirúrgicos. En otras palabras, la *ZE* responsable de la crisis que concierne a la de una red de poblaciones neuronales (que son hiperexcitables e hipsincrónicas) distribuidas en zonas cerebrales distintas y distantes (Spencer, 2002; Bartolomei et al., 2008 b) deberían ser definidas a partir de observaciones anatomo-funcionales realizadas durante la evaluación pre-quirúrgica (Bartolomei et al., 2002). El trazado de la *ZE* constituye el procedimiento diagnóstico esencial antes de la cirugía. Para ello se debe considerar que la crisis epiléptica es un fenómeno dinámico que no se logra dimensionar con las técnicas de imagen cerebral "estáticas" como (*RM*, *PET*).

La electroencefalografía es la técnica más adecuada para captar las propiedades dinámicas de una convulsión. Esta conclusión despierta a raíz de los esfuerzos que se han dedicado en las últimas décadas al desarrollo de técnicas de análisis de la señal con el objetivo de caracterizar la conectividad funcional entre regiones espacialmente distribuidas a partir de datos de *EEG*. La mayoría de estos métodos se basan en la medición estadística de los acoplamientos entre las señales registradas en sitios diferentes del cerebro. Sin embargo, los métodos difieren con respecto a los principios teóricos subyacentes (en su mayoría procedentes del ámbito de la estadística o el campo de la física no lineal). [Wendling](#) et al., (2010) realizaron una breve revisión de los métodos que se han utilizado para caracterizar la conectividad funcional del cerebro a partir de datos electrofisiológicos. La intención de este trabajo fue abordar con un enfoque particular los mecanismos implicados en la generación de actividad rápida en el inicio de las convulsiones. Los autores asumieron que la *ZE* se organiza como una red de distribución de las poblaciones neuronales con propiedades de excitabilidad alterada y luego estudiaron cómo un modelo simple de cálculo puede ayudar a interpretar mejor

la conectividad (funcional y eficaz) en mediciones realizadas a señales reales (*EEG* intracerebral).

Las oscilaciones de alta frecuencia han sido reconocidas como una de las características electrofisiológicas de los patrones de la *ZE* en la epilepsia focal (Bancaud et al., 1965). Estas oscilaciones, también conocidas como "la actividad de inicio rápido" o "descarga rápida" (Allen et al., 1992; Alarcón et al., 1995; Wendling et al., 2003) que ocurren en la aparición de crisis epilépticas han sido durante mucho tiempo consideradas como un marcador potencialmente valioso de la *ZE*, que por lo general se definen como el subconjunto de estructuras cerebrales implicadas en la generación de convulsiones.

Varios ensayos experimentales (Traub et al., 2001; Uva et al., 2005; Gnatkovsky et al., 2008; De Curtis y Gnatkovsky, 2009) de modelización computacional (Wendling et al., 2005) demostraron la existencia de una relación entre la epileptogenicidad del tejido neuronal y su propensión a generar oscilaciones rápidas en el inicio de la crisis. Basándose en estas observaciones, un índice, llamado índice de epileptogenicidad, fue propuesto recientemente (Bartolomei et al., 2008 a). El índice para-espectral (ocurrencia de oscilaciones rápidas) y temporal (retraso de aparición con respecto al inicio de la crisis) y las propiedades de señales *EEG* intracerebrales se utiliza para cuantificar la naturaleza epileptógena de sistemas neuronales. Sin embargo, los mecanismos de generación y propagación de crisis siguen siendo difíciles de explicar. Un número de estudios han utilizado técnicas de procesamiento de señales (en particular aquellos que pueden caracterizar la conectividad subyacente) para caracterizar la dinámica de la crisis intracerebral datos de *EEG* (Gotman, 1987; Lieb et al., 1987; Mörmann et al., 2003; Schindler et al., 2007; Bartolomei y Wendling, 2009). Los investigadores han concluido a raíz de los hallazgos analizados que las descargas rápidas con propiedades similares a las observadas en señales reales pueden ser generadas a partir de configuraciones diferentes. El segundo hallazgo es que el nivel de excitabilidad es un parámetro crucial. En la red, sólo los "nodos" pueden participar en la actividad de inicio rápido (es decir, incremento de la excitación). La pregunta difícil está entonces relacionada con el modo de participación de las poblaciones neuronales en las descargas rápidas. Esta pregunta lleva a la tercera idea en que el modelo demuestra que hay básicamente dos situaciones: En la primera situación, el nivel de excitabilidad en una población neuronal es tan elevado que dicha población "de forma autónoma " genera

una actividad rápida. Por supuesto, esta población puede tener conexiones excitadoras a las poblaciones distantes (por lo general en la sub-población de las células piramidales). Cuando la excitabilidad en estas "remotas " poblaciones se ve alterada (por ejemplo, también aumenta), el modelo muestra que puede ser "conducido" en el modo de actividad rápida. Formalmente, este "arrastre" que correspondería a una perturbación externa que continuamente impulsa el sistema de destino a una dinámica lejos de su comportamiento "normal".

En 1998 el grupo de N. Radharkrisnan, aplicaron las medidas de complejidad de *LZ* y la entropía aproximada (*ApEn*) para cuantificar la regularidad de series temporales en datos electrofisiológicos en paciente con ataques epilépticos. Demostraron que estas medidas tienen un alto valor al principio y el final de la crisis, y que disminuyen durante la mitad de las convulsiones. De hecho, observaron en el histograma que la frecuencia de la medida de la complejidad en la mitad de los ataques es muy importante, y proporciona una idea acerca de las épocas en la que se puede encontrar patrones más regulares. Estas medidas también pueden utilizarse como índices relativos (comparación de todo el estado), en lugar de índices absolutos. El análisis de series temporales obtenidas de los sistemas complejos, tales como el cerebro, por las medidas ya señaladas ofrece una alternativa cómoda de cuantificar la regularidad con segmentos de longitud finita (del orden de 1000 muestras). Lo mismo puede deducirse mediante el cálculo de la *D2* y *LE*, pero los algoritmos utilizados para estimar estas variables son susceptibles de error debido al tamaño finito de las muestras y también son muy sensibles al ruido. La complejidad computacional de estos algoritmos también es alta.

### 3.5.2. En la Enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (*EA*) es una demencia cortical de tipo degenerativa primaria cuyo desarrollo gradual implica un deterioro cognitivo perpetuo. Está considerada la principal causa de demencia en el mundo occidental (Bird, 2001).

### 3.5.2.1. Epidemiología.

La tasa de prevalencia de demencia en personas mayores de 65 años o más, es aproximadamente de 3,6 hasta 10,3% en los países occidental y de 1,08 hasta 10.08 % en los países asiáticos, desde mediados de la década de 1980 (Lee et al., 2002). La prevalencia aumenta considerablemente con la edad, por lo que la demencia afecta a más del 50% de todos los estadounidenses mayores de 80 años (Vicioso, 2002). Entre los varios subtipos de demencia es la causa más frecuente. Aproximadamente el 50-60% de los pacientes con demencia, mayores de 65 años, son diagnosticados clínicamente de *EA*. En 2002, se estimaba que 4,3 millones de personas estaban afectadas por la *EA* en los Estados Unidos (Lahiri et al, 2002). Este número se incrementará a 15 millones en 2050 y por lo tanto las consecuencias personales y sociales de la enfermedad serán significativas.

### 3.5.2.2. Características Clínicas.

Se caracteriza por una reducción progresiva de la capacidad para pensar, recordar, aprender y razonar, lo que conduce a una disminución de la capacidad del enfermo para cuidarse y dirigirse a sí mismo (Woods, 1991). El diagnóstico clínico se realiza por exclusión de otras etiologías de demencia empleando criterios estandarizados.

Tabla 7. Criterios diagnósticos del DSM IV de la demencia tipo Alzheimer. American Psychiatric Association. Diagnostical and statistical manual of mental disorders. 4th Ed.

<b>Criterios diagnósticos del DSM IV de la demencia tipo Alzheimer</b>
A. La presencia de los múltiples déficit cognoscitivos se manifiesta por:
1. deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)
2. una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:

- (a) afasia (alteración del lenguaje)
- (b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)
- (c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta)
- (d) alteración de la ejecución (p. Ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)
- B.** El déficit cognoscitivo en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
- C.** El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.
- D.** Los déficit cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:
  - 1.** otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. Ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral)
  - 2.** Enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. Ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B2 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH).
  - 3.** enfermedades inducidas por sustancias
- E.** El déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.
- F.** La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del Eje I (p. Ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Para llevar a cabo su evaluación diagnóstica se hacen varios tipos de evaluaciones: estudio del historial clínico, estado mental, memoria, coordinación motoravisual, destreza en el lenguaje, escáner cerebral, evaluación psiquiátrica, etc. Sin embargo, un diagnóstico definitivo de la *EA* sólo es posible mediante necropsia (análisis microscópico del cerebro del paciente tras su fallecimiento).

#### 3.5.2.3. Fisiopatología.

La pérdida de las interacciones funcionales entre las áreas corticales es probablemente una de las causas de la disfunción cognitiva en la *EA*. El origen de la enfermedad está en unas placas y nódulos que aparecen en el cerebro que suelen tener mayores proporciones que las neuronas, se localizan principalmente en la corteza cerebral y están constituidas, aparentemente, por un agrupamiento de terminaciones nerviosas anormales y engrosadas. En las placas de mayor tamaño se distingue un área central que contiene fibras de una proteína denominada amiloide (Harrison, 1995). Los

nódulos neurofibrilares, al contrario que las placas, se localizan en el interior de las neuronas. Están constituidos por una agrupación densa de neurofilamentos enrollados entre sí en forma de espiral. La neuropatología de Alzheimer se caracteriza por la generalización de pérdida de células neuronales, ovillos neurofibrilares, y placas seniles en el hipocampo, de la corteza entorrinal, corteza cerebral y otras regiones cerebrales (De Carli, 2001; Selkoe, 1994). A las placas seniles son incorporados el amiloide extracelular b-péptidos, y los ovillos neurofibrilares son la agregación de las proteínas tau. La proteína Tau hiperfosforilada, producida por un desequilibrio entre la fosforilación de proteínas y desfosforilación debido a una disminución en la actividad de la proteína fosfatasa-2A, que regula las actividades de tau quinasas, es la subunidad de la proteína principal de nudos neurofibrilares (Iqbal et al., 2002; Smith et al., 2002).

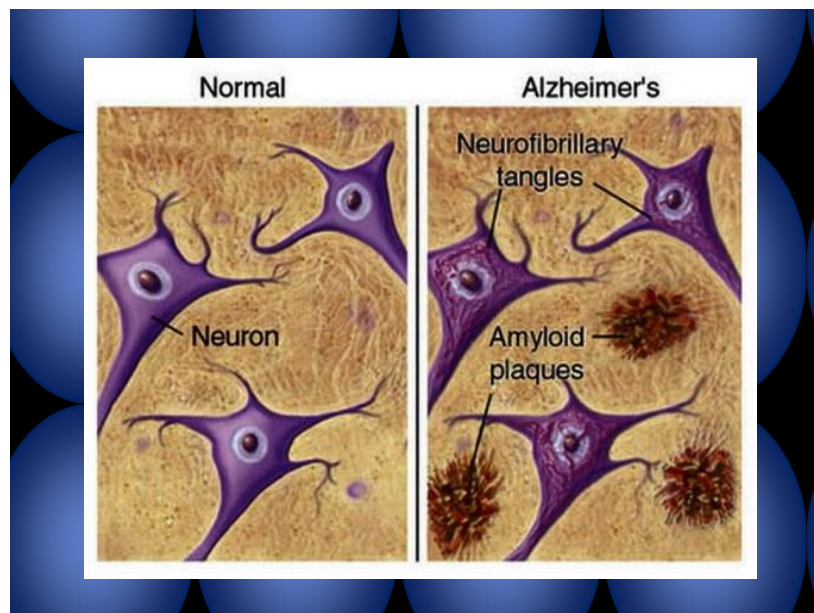


Figura 27. Representación gráfica del proceso fisiopatológico de la EA.

#### 3.5.2.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en la EA.

Los ovillos neurofibrilares se encuentran principalmente en las estructuras límbicas, en especial del hipocampo, mientras que las placas amiloides difusas y neuríticas se encuentran ampliamente distribuidas a lo largo de la neo corteza (Price & Morris, 1999; Price et al., 2001). La reducción del peso del cerebro, la atrofia cortical, y agrandamiento ventricular también son importantes en el cerebro de pacientes con EA.

El tamaño del hipocampo y del asta temporal del ventrículo lateral está asociado con el número de ovillos neurofibrilares en el hipocampo (DeCarli et al., 1990), mientras que la atrofia cortical se correlaciona con la cantidad de placas seniles en la corteza afectada por la *EA* (Davis et al., 1995). La *EA* con frecuencia toma un curso clínico típico que refleja la neuropatología subyacente en expansión (Bianchetti & Trabucchi, 2001; Förstl H, Kurz A, 1999; Storey et al., 2002).

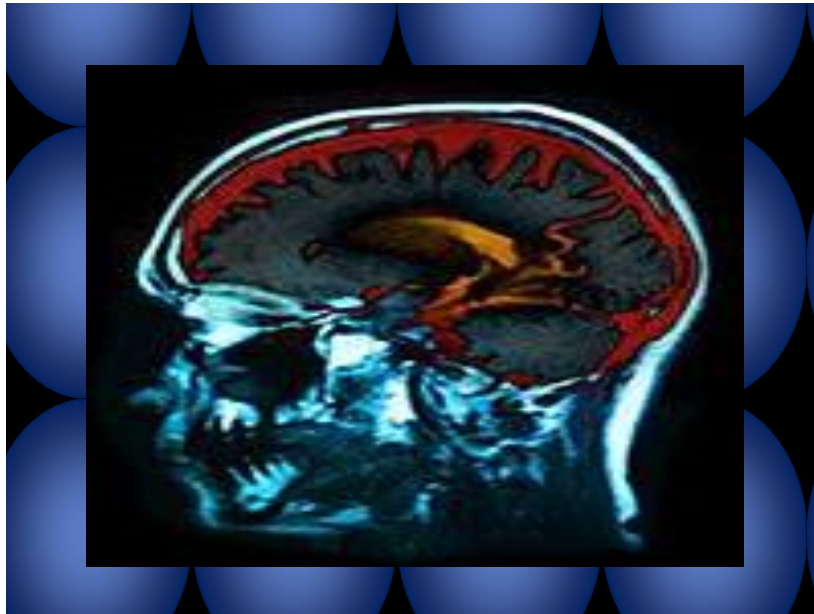


Figura 28. Extensiones corticales principalmente afectadas en *EA*.

La pérdida de las interacciones funcionales entre las áreas corticales es probablemente una de las causas de la disfunción cognitiva en dicha enfermedad. De estas interacciones funcionales emana el concepto de la *EA* como un síndrome de desconexión (Morrison et al, 1986).

#### 3.5.2.5. Métodos de Estudios.

Métodos de neuroimagen funcional, especialmente de tomografía por emisión de positrones (*PET*), y la resonancia magnética funcional (*fMRI* de sus siglas en inglés, functional Magnetic Resonance Imaging), se han utilizado ampliamente para evaluar el funcionamiento de la conectividad entre las diferentes regiones del cerebro. En cuanto a los estudios realizados con electroencefalografía una medida que puede reflejar la dinámica funcional en el cerebro es la coherencia del *EEG*, su disminución sugiere la



pérdida de las interacciones funcionales, que en la *EA* ha sido reiteradamente encontrada en señales *EEG* (Besthorn et al., 1994; Jelic et al., 1996; Leuchter et al., 1992) y *MEG* (Berendse et al., 2000). Conclusiones relativas a la disminución de la coherencia del *EEG* son consistentes en la banda alfa (Besthorn et al., 1994; Jelic, et al., 1996). Sin embargo, en otras bandas de frecuencia estos resultados son menos directos, aunque algunos reportes consideran un aumento de la coherencia en la banda theta (Leuchter et al., 1992; Locatelli et al., 1998; Knott et al., 2000; Stam et al., 2006). Otra forma relativamente nueva de abordar el *EEG* es el uso de tiempo de análisis de series temporales no lineales (Stam, 2005) de la actividad cortical que se utilizan como una forma para ganar la comprensión de la dinámica cerebral. Una medida no lineal que refleja la conectividad cerebral es la información mutua, que se encuentra disminuida en los pacientes con *EA* (Jeong et al., 2001). La estadística no lineal que se ha usado más frecuentemente en la demencia es la dimensión de correlación (Jeong, 2004; Stam, 2005) que proporciona un reflejo de la "grados de libertad" necesarios para describir la dinámica del sistema bajo estudio. Cuando se aplica al *EEG*, teóricamente, uno podría esperar una relación inversa entre la dimensión de correlación y la coherencia. Por ende, la disminución de la coherencia se puede traducir en un aumento de los factores independientes de la red, dando lugar a aumento del número de grados de libertad y por lo tanto, mayor dimensión correlación cuando se analiza de una manera global.

Haciendo referencia al punto anterior resulta interesante citar el trabajo realizado por Gómez et al., (2006) que estudiaron la complejidad de *LZ* mediante el uso de *MEG* de 148 canales, en 21 pacientes que cumplieron con los criterios de Alzheimer probable y 21 sujetos controles emparejados en edad. Recogieron los registros con los sujetos en condición de reposo con los ojos cerrados durante 5 minutos. Y observaron, que la complejidad de la actividad cerebral disminuye de forma generalizada en los pacientes en comparación con ancianos sanos. Este resultado propone que la actividad disminuida en los pacientes con *EA* puede deberse a muerte celular, desconexión entre áreas corticales, alteración de ciertos neurotransmisores como la acetilcolina, pero lo más importante es que refleja no sólo la tradicional "actividad lenta patológica" del Alzheimer, sino que el cerebro de estos pacientes está afectado en su capacidad sana de variar los patrones de frecuencia en el tiempo. La aplicación de este método a poblaciones clínicas como ya se habría mencionado es muy reciente y por tanto queda mucho aún por determinar, no obstante se espera que cualquier patología en la que se

produzca una alteración funcional cerebral, ya sea global o focalizada, sea susceptible de ser investigada mediante el parámetro de complejidad *LZ* (Jeong et al., 2004).

### 3.5.3. En la depresión.

El trastorno depresivo constituye un síndrome caracterizado por el decaimiento del estado anímico, anhedonía en ocasiones asociada a otras alteraciones afectivas, conductuales, cognitivas, motoras y vegetativas; todo lo cual repercute en la calidad de vida del sujeto, de su entorno y de su proyección social, académica o laboral.

#### 3.5.3.1. Epidemiología.

Los trastornos de ánimo afectarán al menos a 1 de cada 5 personas, a lo largo de su existencia. El trastorno depresivo aqueja a una de cada cinco mujeres y uno de cada diez hombres en algún momento de su vida (Stein, Kupfer, & Schatzberg, 2006). Según lo demuestra la Organización Mundial de la Salud, (*WHO* de sus siglas en inglés World Health Organization) en su reportaje sobre carga mundial de morbilidad (*GBD* de sus siglas en inglés: Global Burden of Disease) para el año 2004, la depresión es la tercera causa de la carga mundial de morbilidad según *DALYs* (de sus siglas en inglés Disability Adjusted Life Years). En la actualidad, la depresión es la segunda causa de *DALYs* en el grupo comprendido entre los 15-44 años de edad para ambos sexos. La depresión afecta aproximadamente 120 millones de personas en el mundo.

#### 3.5.3.2. Características Clínicas.

Los criterios diagnósticos establecidos en el DSM IV-TR, determina, para diagnosticar el episodio Depresivo Mayor, la existencia de 5 o más criterios de una serie de síntomas, que persisten al menos 2 semanas, y representan un cambio con respecto a la actividad previa. Entre ellos uno de los dos síntomas debe ser:

Tabla 8. Criterios diagnósticos del DSM IV del episodio Depresivo Mayor. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th Ed.

**Criterios diagnósticos del DSM IV del episodio Depresivo Mayor:**

(1) Un estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer:

(1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días.

(2) Pérdida del placer o interés por las tareas habituales.

(3) Pérdida o aumento del apetito o peso sin dietas especiales.

(4) Insomnio o hipersomnia

(5) Agitación o enlentecimiento psicomotor.

(6) Pérdida de energía o fatiga

(7) Sentimientos de inutilidad, autorreproche o culpas excesivas o inapropiadas.

(8) Disminución de la capacidad de pensar o de concentración, o indecisión.

(9) Ideaciones recurrentes de muerte, suicidio, o deseos de estar muerto.

Los síntomas no deben cumplir los criterios para un episodio mixto, deben provocar malestar clínicamente significativo, tanto social, laboral así como en otras áreas; no deben ser ocasionados por efectos fisiológicos de una droga o de un medicamento ni por enfermedad médica. Estos no se explican mejor por la presencia de un duelo, excepto si los síntomas de este persisten más allá de 2 meses.

Según lo expuesto, y ciñéndose estrictamente en los criterios psicológicos, los límites para el diagnóstico de la depresión pueden ser muy precisos si atañen a las clasificaciones de la Asociación Americana de Psiquiatría (*APA* de sus siglas en inglés: American Psychiatry Association) o de la *OMS*, no obstante, la realidad cotidiana y el manejo de la clínica parece otra. Si se acepta que lo nuclear de la depresión es la tristeza vital, parece que a partir de este síntoma que está presente en todos los depresivos se pueden ir aglomerando otros muy diversos que dan significación al cuadro clínico.

### 3.5.3.3. Fisiopatología.

En los trastornos depresivos primarios, una concentración elevada del cortisol y una reducción en la función del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, pueden ser factores de riesgo para la deflación del neuropilo que podría afectar gran número de áreas cerebrales, sin embargo,

la disminución del volumen de la sustancia gris en áreas específicas de los circuitos límbico-tálamo-cortical (*LTC*) y circuito límbico-córtico-estriado-pallidum-talámico(*LCSPT*) sugieren que la neurotransmisión glutamatérgica juega un papel fundamental en la inducción de alteraciones en el neuropilo en depresivos mayores (McEwen, 1999).

El hallazgo de que en episodios depresivos mayores el metabolismo está aumentado en la vía límbico-talámico-cortical, que se encuentra compuesta principalmente por proyecciones glutamatérgicas, sugiere una exposición crónica al glutamato (Drevets & Raichle, 1992). El glutamato es removido del líquido extracelular por transportadores dependientes de astrocitos situados adyacentes a las uniones sinápticas. La reducción de astroglia que se ha descrito en depresión mayor afecta el transporte de glutamato, por lo que sus concentraciones podrían estar aumentadas. Las células gliales además mantienen el metabolismo y homeostasis iónica y producen factores neurotróficos (Ransom & Sontheimer, 1992). Los efectos excitotóxicos de concentraciones elevadas de glutamato podrían estar facilitados en los trastornos afectivos por un aumento concomitante del cortisol (Sapolsky, 1996).

Otro síntoma característico de la depresión es la ausencia de incentivo conductual, manifestado clínicamente por la apatía, anhedonia, falta de motivación, pérdida de interés en actividades que solían reconfortar, en la socialización, en las actividades laborales, en la comida y la disminución de lívido parecen relacionado fenomenológicamente a las funciones putativas de las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas de la sustancia tegmental ventral a la corteza prefrontal ventral, amígdala, y estriado ventral. Estas proyecciones mantienen el sistema de recompensa que media la hedonía, motivación, reforzamiento del comportamiento y actividad psicomotora (Spanagel & Weiss, 1999).

#### 3.5.3.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en la depresión.

Las anomalías funcionales y estructurales en los trastornos del ánimo implican los *LTC* que incluyen la amígdala, tálamo medial, la corteza prefrontal orbital y medial, y el *LCSPT* que incluye los componentes del *LTC* más áreas relacionadas del núcleo estriado y el pallidum. Cómo esta condición afecta a estos circuitos de distintas

maneras, un desequilibrio, en lugar de un aumento o reducción generalizada de la actividad sináptica en un área en particular, puede aumentar el riesgo de desarrollar episodios depresivos mayores (Drevets & Raichle, 1992). La amígdala y corteza prefrontal están interconectadas por proyecciones excitatorias así como también con el núcleo talámico medio-dorsal (Price et al., 1996). En virtud a estas conexiones la amígdala puede activar directamente la corteza prefrontal y modular la interacción entre la corteza prefrontal y el núcleo talámico medio-dorsal (Drevets & Raichle, 1992). Por lo que una actividad amigdalal aumentada, puede producir actividad anormal en la corteza prefrontal y núcleo talámico medio-dorsal, a través del estriado y pallidus. La amígdala y corteza prefrontal envían proyecciones excitatorias a áreas del núcleo caudado ventro medial y al accumbens (Price et al., 1996). Esta parte del estriado envía conexiones inhibitorias al pallidus ventral que entonces conduce sus fibras GABAérgicas inhibitorias al núcleo talámico medio-dorsal (Graybiel, 1990; Kuroda & Price, 1991). Por lo tanto, la actividad en la amígdala o en la corteza prefrontal activa al estriado e inhibe de esta manera al pallidus ventral liberando al núcleo talámico medio-dorsal de la influencia inhibitoria del pallidus.

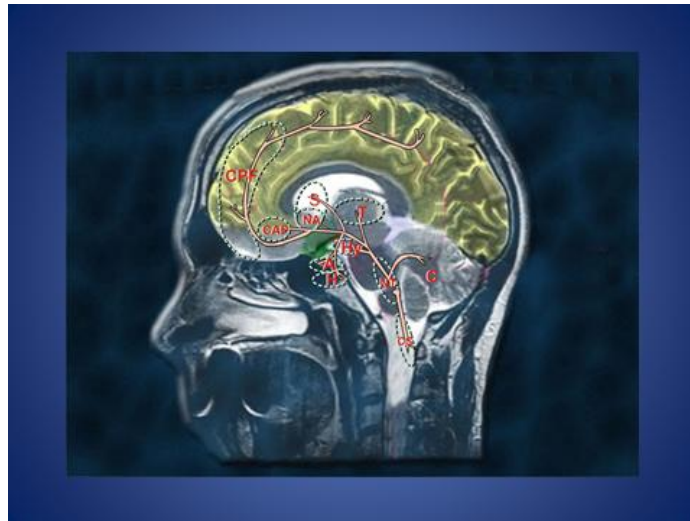


Figura 29. Proyecciones serotoninérgicas ascendentes que se originan en el tallo cerebral (SC) y se extienden a (NT) centros neurotransmisores del tallo cerebral. (Hy) Hipotálamo, (A) amígdala, (H) hipocampo, con proyecciones adicionales al (S) estriado y el (NS), núcleo accumbens que se dirigen a (CPF) corteza prefrontal. Las proyecciones serotoninérgicas descendentes se extienden hacia el tallo cerebral y a través de la médula espinal, estas pueden regular el dolor.

Las funciones putativas de la corteza prefrontal orbital medial en la modulación del estrés y emoción podría estar afectada por la disfunción entre estas regiones

prefrontales o de sus eferencias terminales en el estriado afectando la modulación cortical de las aferencias límbicas, por ejemplo, de la amígdala hacia la corteza y tronco encefálico (Drevets, 2000b). En relación con esta hipótesis, las lesiones que incluyen la corteza prefrontal o el estriado (por ejemplo, tumores, accidente cerebrovascular) o en enfermedades degenerativas (como Parkinson y enfermedad de Huntington) están asociadas con mayores índices de depresión mayor secundaria en comparación con condiciones similares que no afectan estas áreas (Folstein, Peyser, Starkstein, & Folstein, 1991; Starkstein & Robinson, 1989). Por lo tanto, los mecanismos neurales de la depresión pueden requerir disfunción de la corteza prefrontal orbito medial y de otros sistemas cerebrales que resultan en la desinhibición de la amígdala y otras estructuras límbicas encargadas de mediar las respuestas emocionales. Esta zona se caracteriza por poseer grandes cantidades de receptores de glucocorticoides, lo que aumenta su vulnerabilidad al daño mediado por estrés (Price, 1999).

El hallazgo de un déficit volumétrico en la sustancia gris está acompañado de una reducción glial sin pérdida equivalente de neuronas, contrario esto a las hipótesis degenerativas. Además implica, que el volumen del neuropilo está disminuido, este volumen puede estar modulado en algunas regiones del cerebro adulto por la exposición a concentraciones aumentadas de neurotransmisores excitatorios o de cortisol y por una reducción de la función de las neurotrofinas, receptores 5-HT<sub>1A</sub>, receptores estrogénicos y otros factores que mantienen el citoesqueleto (Azmitia, 1999; McEwen, 1999).

#### 3.5.3.5. Métodos de Estudios.

Se cree que el trastorno depresivo podría estar relacionado con una bifurcación de una dinámica cerebral saludable a una patológica (Mackey & Milton, 1987). Cómo este proceso no pudo ser demostrado experimentalmente, se ha considerado el paso inverso: la mejoría clínica en pacientes con trastorno depresivo posterior al tratamiento. Así, Thomasson et al., (2000), hipotetizaron que los cambios en la dinámica cerebral del estado patológico al sano podría ocurrir en conjunto con la mejoría clínica y estarían asociados con un cambio abrupto en la dinámica cerebral o a modificaciones progresivas relacionadas con la no estacionariedad. Con el propósito de demostrarlo, midieron los cambios dinámicos cerebrales cada dos días en un grupo de tres pacientes con estado de ánimo depresivo y durante su tratamiento (2 con farmacoterapia y 1 con

terapia electro-convulsiva *ECT* de sus siglas en ingles). Posteriormente investigaron la relación entre la dinámica cerebral y la mejoría clínica. El estado de ánimo depresivo fue evaluado con la escala de autoevaluación de Von Zerssen, Koeller & Rey (1970). Se utilizaron como medidas clínicas para medir la intensidad del cuadro depresivo y la evolución del estado de ánimo: las escalas de Hamilton de 21 (Hamilton, 1960), la de *MADRS* (Montgomery & Asberg, 1979), la escala de (Widlöcher, 1983) para medir el retardo psicomotor. Se obtuvo los registros *EEG* en reposo con los ojos cerrados y la actividad eléctrica fue analizada utilizando un método numérico basado en estudios multi-canal no lineales (Pezard, Martinerie, Müller-Gerking, Varela, & Renault, 1996). La complejidad de la dinámica cerebral fue caracterizada utilizando la medida de entropía tanto global como mapas locales de entropía, que expresan la dinámica cerebral espacio-temporal. Este método de análisis permitiría definir los principales patrones espaciales involucrados en la evolución de la dinámica cerebral con el tratamiento y la complejidad asociada a cada patrón. Cambios drásticos en estos patrones fueron considerados como signos de bifurcación entre lo normal y patológico. Se verificó que un incremento de la entropía corresponde a señales menos predecibles y en consecuencia a una dinámica cerebral más compleja. En los pacientes, estas medidas mostraron una mejoría de al menos el 50% cumpliendo con los criterios de mejoría clínica según las escalas mencionadas anteriormente. La entropía global disminuyó levemente junto con el tratamiento, lo cual fue demostrado por pendientes negativas en el análisis regresivo que demuestra una importante correlación con la modulación del estado de ánimo. Este estudio pone en evidencia que la dinámica cerebral no es un hallazgo constante en la patología pero si signo de un estado particular, demostrando una asociación clara entre el estado mental y la organización dinámica (Thomasson et al., 2000).

Otro grupo de investigadores reexaminaron con este mismo método la depresión mayor. En este caso los resultados resultaron especialmente interesantes (Méndez & Zuluaga et al., 2011) reportaron que los pacientes con depresión mayor mostraban valores iniciales de complejidad más elevados que los controles pero de nuevo sus puntuaciones no evolucionaban de forma positiva en función de la edad sino más bien se mantenían estables, mostrando una línea de crecimiento plana. Tras 6 meses de tratamiento efectivo con mirtazapina en todos los casos, los valores de complejidad de los pacientes se redujeron en todo el cerebro y, más importante aun, los pacientes

recobraron la tendencia a la normalidad respecto a sujetos controles. Esta propensión “normal” se observó además a que sus valores de complejidad aumentaran con la edad. Para predecir la respuesta terapéutica de los pacientes con depresión se tuvo que dividir en grupos, aquellos con “mejoría” (puntuación escala Hamilton de 17 ítems entre 7 y 10 puntos) y “total remisión” (puntuación escala Hamilton de 17 ítems inferior a 7 puntos). Los resultados mostraron: 1. Que aquellos pacientes más jóvenes y, sobre todo, con valores de complejidad inicial más altos estaban dentro del grupo de “total remisión” y 2. Que aquellos pacientes en los que los valores de complejidad se habían reducido más en la medida post-tratamiento eran de nuevo los que se encontraban dentro del grupo de “total remisión”.

En cuanto a la localización de señales patológicas, algunos estudios de *EEG* han demostrado un aumento de actividad alpha y theta en pacientes depresivos, predominantemente en la región anterior izquierda del cerebro, lo que se conoce como asimetría frontal alpha (Alper, 1995; Monakhov & Perris, 1980. Pozzi et al., 1995), en un estudio con *EEG* encontraron que los pacientes depresivos presentaron una reducción significativa en la potencia delta relativa en comparación con los controles. Además encontraron reducción en la actividad alpha en el hemisferio derecho de los pacientes depresivos.

Respecto a los estudios mediante *MEG* (Wienbruch et al., 2003), observaron que la actividad delta y theta fue significativamente menor en las áreas frontal y prefrontal en pacientes depresivos en comparación con los controles (Fernández et al., 2005), observaron aumento de la actividad delta en el grupo de depresivos significativamente mayor en la región occipital derecha en los pacientes depresivos en comparación con los controles.

Una dosis de antidepresivos tricíclicos sedantes como la imipramina y amitriptilina produce un aumento de la potencia delta, theta y beta, con una marcada disminución del espectro alpha y una disminución de la frecuencia *EEG* media (Mucci, Volpe, Merlotti, Bucci & Galderisi, 2006). Una dosis de los antidepresivos tricíclicos no sedativos, como la desipramina, induce una disminución de la actividad delta, theta y beta, con un aumento de la actividad alpha (Saletu, 1987).

Los estudios por imagen con *fMRI* reproducen el mismo patrón en cuanto a la localización ya que se han demostrado cambios en el flujo sanguíneo cerebral y en el metabolismo de la glucosa en pacientes depresivos en algunas áreas corticales,



incluyendo: la corteza prefrontal subgenual, la corteza orbital posterior, la corteza prefrontal ventrolateral izquierda, la corteza insular anterior, la corteza prefrontal lateral y dorsolateral y la corteza cingular antero-dorsal (Baxter et al., 1987; Biver et al., 1994; Drevets et al., 1992; Dringenberg & Zalan, 1999).

Estos hallazgos apoyan la utilidad de los métodos de análisis no lineal ya que pueden ofrecer información relevante acerca de la dinámica cortical registrada en las señales de *EEG/MEG* (Jeong, Kim, & Han, 1998).

#### 3.5.4. En el Trastorno Bipolar.

Desde las descripciones de la «folie circulaire» de Falret y la «psicosis maniaco depresiva» de Kraepelin hasta su actual denominación, “enfermedad maniaco depresiva” designada por Leonhard, esta enfermedad se caracteriza cambios anormales de estado de ánimo, energía y habilidad para funcionar. Debutan en la primera mitad de

la vida y cerca del 90% antes de los 50 años. Tienen un curso recurrente con repercusión entre las fases de enfermedad. Cada episodio generalmente dura varios meses, una media de tres. La mayoría de los pacientes tiene tanto episodios depresivos como maníacos, pero unos pocos tienen sólo episodios maníacos.

#### 3.5.4.1. Epidemiología.

El trastorno bipolar (*TB*) se ha identificado en todas las culturas y razas, con tasas de prevalencia bastante similares. Afecta hasta el 1,6% de la población adulta (Regier et al., 1993). La incidencia del *TB* tipo I a lo largo de la vida se aproxima al 1% y el *TB* tipo II es de 0.4 - 1.6%. Afectando en igual proporción a hombres y mujeres. Los episodios maníacos son más corrientes entre las mujeres y los depresivos entre los hombres. En las mujeres es más frecuente la ciclación rápida y las hospitalizaciones psiquiátricas (Alvarez Grandi et al., 2008). Las ciclaciones rápidas se dan en 5 - 15% de los pacientes con *TB* tipo I y II. Y los trastornos ciclotímicos su prevalencia es del 0.4 - 1%. En personas mayores de 65 años que se encuentran en la comunidad se estima una prevalencia entre el 0,1% y el 1%. Cuando se trata de adultos mayores residentes en asilos se eleva casi al 10% y constituye del 5% al 15% de las internaciones psiquiátricas (Lucero et al., 2006). Goodwin y Jamison concentran datos de diez estudios realizados a 1.304 pacientes y encuentran la mayor frecuencia de presentación entre los 20 y 30 años de vida, con un pico menor en la adolescencia (Lara Tapia et al., 2002). La mayor frecuencia de brotes ocurre en los cambios estacionales, principalmente verano. Con respecto a los antecedentes familiares, niños cuyos padres son portadores de *TB* tienen una probabilidad mayor de desarrollar trastornos psiquiátricos (Viola et al., 2006).

#### 3.5.4.2. Características Clínicas.

Lo esencial es su curso clínico, caracterizado por la presentación de uno o más episodios de manía o episodios mixtos. Frecuentemente, los sujetos con este trastorno han tenido también uno o más episodios de depresión mayor. El *TB* es recurrente y más del 90% de los sujetos que han tenido un episodio maníaco los presentarán en el futuro. El episodio maníaco se identifica por un período anormal y persistente de elevación de

ánimo, que se torna expansivo e irritable y que dura por lo menos una semana. Durante este período, los siguientes síntomas están presentes en forma persistente: un aumento en la autoestima o sentimiento de grandiosidad; disminución de la necesidad de sueño; aumento de la presión para hablar o hablar demasiado; fuga de ideas; distraibilidad; aumento de la actividad o agitación psicomotora, o conductas que llevan en sí potencial de riesgo por sus consecuencias; desinhibición sexual; compra de objetos en forma desmedida y/o comenzar negocios sin planificar adecuada y sensatamente. El estado de ánimo es suficientemente severo como para causar impedimento en el funcionamiento social de la persona y/o necesitar hospitalización para prevenir daños o conflictos de mayor magnitud. Según el DSM IV TR. Se define los siguientes criterios diagnósticos.

Tabla 9. Criterios diagnósticos del DSM IV del Trastorno bipolar. American Psychiatric Association.  
 Diagnostical and statistical manual of mental disorders. 4th Ed.

<p><b>Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar I, episodio maníaco único</b></p> <p><b>A.</b> Presencia de un único episodio maníaco, sin episodios depresivos mayores anteriores.</p> <p><b>Nota:</b> La recidiva se define como un cambio en la polaridad desde la depresión, o como un intervalo de al menos 2 meses sin síntomas maníacos.</p> <p><b>B.</b> El episodio maníaco no se explica mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.</p> <p><b>Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar I, episodio más reciente hipomaníaco</b></p> <p><b>A.</b> Actualmente (o el más reciente) en un episodio hipomaníaco.</p> <p><b>B.</b> Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto.</p> <p><b>C.</b> Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la</p>	<p><b>Criterios para el diagnóstico de Trastorno bipolar I, episodio más reciente maníaco</b></p> <p><b>A.</b> Actualmente (o el más reciente) en un episodio maníaco.</p> <p><b>B.</b> Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor un episodio maníaco o un episodio mixto.</p> <p><b>C.</b> Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.</p>
---	--

<p>actividad del individuo.</p> <p><b>D.</b> Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.</p>	
---	--

#### 3.5.4.3. Fisiopatología.

Desde la perspectiva genética existe un componente ampliamente reconocido en la etiología del trastorno bipolar; estudios familiares múltiples mostraron que existe mayor prevalencia de trastorno bipolar en familiares de pacientes afectados por éste en comparación con controles sanos psiquiátricamente (Alda, 1997). El riesgo vitalicio de sufrir *TB* en los parientes en primer grado de consanguinidad de un paciente con el trastorno es del 40%, del 70% para un gemelo monocigótico y del 5% - 10% para el resto de parientes de primer grado (Muller-Oerlinghausen et al., 2002). Existen algunas evidencias que indican que los trastornos bipolares I y II son subtipos genéticamente distintos. Sin embargo, la forma de *TB* trastorno bipolar de ciclo rápido no es genéticamente distinta de la forma de ciclo no rápido (Alda, 1997).

Las investigaciones indican que el patrón [hereditario](#) del trastorno bipolar es complejo y no-mendeliano. En el *TB*, las interacciones de múltiples genes y factores no genéticos confieren vulnerabilidad, y la impronta genómica, la herencia mitocondrial y los factores del entorno y el desarrollo tienen una función (Muller-Oerlinghausen et al., 2002; NIMH, 2000). Se han propuesto varias hipótesis sobre el origen de la transmisión genética en el trastorno bipolar, incluidos el modo de herencia dominante del cromosoma X y la hipótesis continua de Goldin et al., (1983), pero ninguna ha tenido un fundamento uniforme y constante (Alda, 1997).

Estudios genéticos moleculares revelaron la existencia de loci de genes probablemente relevantes para el trastorno bipolar. 18p11, 18q22, 4p16, 21q21 y Xq26. Sin embargo, no se identificaron genes específicos como experimentales para el *TB*. Esto se debe en parte a la dificultad para diferenciar este trastorno de otros trastornos psiquiátricos, lo que genera poblaciones heterogéneas de muestras. Los genes experimentales pueden comprender los genes del transportador de serotonina y

receptores de serotonina, receptores dopaminérgicos, monoaminooxidasa-A, catecol-O-metiltransferasa, la isozima 1 de fosfolipasa C y la proencefalina hormonal (Alda, 1997; Muller-Oerlinghausen et al., 2002).

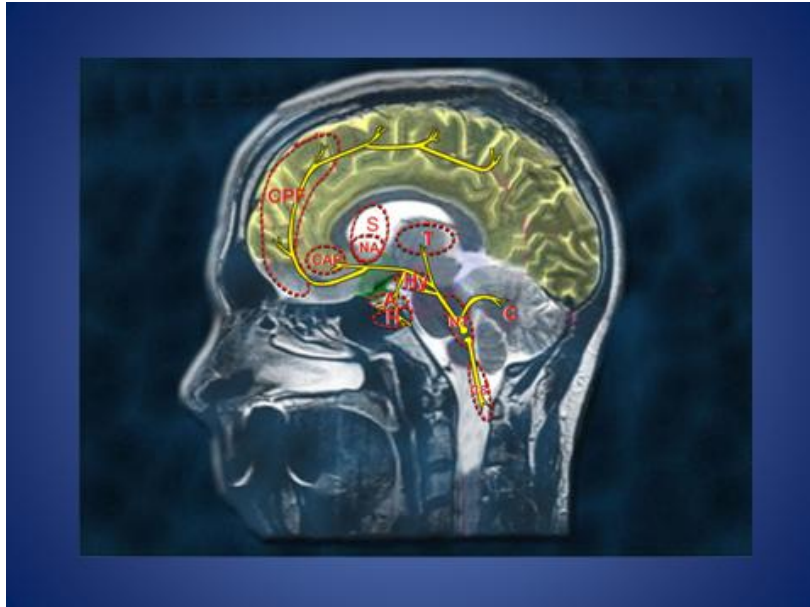


Figura 30. Proyecciones importantes de Norepinefrina. La Norepinefrina tiene tanto proyecciones ascendentes como descendentes. Las proyecciones noradrenérgicas ascendentes se originan principalmente en el locus coeruleus del tallo cerebral extendiéndose a múltiples regiones del cerebro regulando el ánimo, el despertar, la cognición y otras funciones. Las proyecciones noradrenérgicas descendentes se extienden hacia la médula espinal y regulan las vías de dolor. (CPF) es la corteza prefrontal, (CAB) cerebro anterior basal, (S) estriado, (NS) núcleo accumbens, (T) tálamo, (HY) hipotálamo, (A) amígdala, (H) hipocampo, (NT) centros de neurotransmisores del tallo cerebral, (SC) médula espinal y (C) cerebelo.

Es sabido en cuanto a su fisiopatología que el *TB* acaece de alteraciones en la efectividad del funcionamiento celular bajo la modificación y el control de los neurotransmisores. Los estudios informan que la noradrenalina en plasma se reduce a niveles de gasto normal en reposo en los pacientes deprimidos con *TB* (Manji & Lenox, 2000). En los pacientes con [manía](#), un aumento en la concentración de noradrenalina y de su metabolito, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (*MHPG*), en orina y líquido cefalorraquídeo indica que el gasto de noradrenalina y *MHPG* es mayor en la manía que en la depresión, y pueden aparecer valores más altos en la depresión unipolar frente a la bipolar (Manji & Lenox, (2000). Las investigaciones también comunican que la alteración en la sensibilidad de los [receptores](#) adrenérgicos puede tener una función en la etiología de los trastornos del estado de ánimo, posiblemente a través del aumento de

actividad del autorreceptor, lo que provoca la disminución de la liberación de noradrenalina (Delgado, 2000; Manji & Lenox, 2000). También se demostró que la densidad y afinidad de los receptores aumenta en el [hipotálamo](#), la [amígdala](#), el hipocampo y el [cerebelo](#) en los suicidas deprimidos (Delgado, 2000). El estudio de los receptores de serotonina aporta evidencias fundamentales del papel de la serotonina en pacientes con trastorno bipolar. Varios estudios mostraron un aumento en la densidad de los receptores 2 de serotonina en las plaquetas y el cerebro de pacientes deprimidos. Este aumento podría ser causado por una regulación por incremento para adaptarse a la disminución del nivel de serotonina en la [sinapsis](#). También se observó una disminución en la densidad de los receptores 1A de serotonina en diversas áreas del cerebro de pacientes deprimidos, especialmente en los que sufren *TB* (Delgado, 2000; Manji & Lenox, 2000). Los estudios sobre la serotonina y el metabolismo de la serotonina mostraron una disminución en la concentración del metabolito de la serotonina, 5-ácido hidroxindolacético (*5-HIAA*) en los pacientes que sufren *TB*, especialmente los agresivos y los que tuvieron intentos de suicidio. El triptófano es un [aminoácido](#) esencial del que depende la síntesis de serotonina. Al recetar triptófano a pacientes deprimidos se logra, en ocasiones, revertir el efecto terapéutico de la administración de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y comenzar la recurrencia de la depresión. Por último, los estudios [genéticos](#) se diseñaron para investigar la relación entre trastorno bipolar y polimorfismos en el transportador de serotonina y la hidrolasa de triptófano, importantes moléculas que intervienen en los pasos clave del metabolismo de la serotonina (Delgado, 2000; Manji & Lenox, 2000).

Una de las razones más convincentes que apoyan el papel de la dopamina en el *TB* es su implicación en los circuitos de motivación. El hallazgo bioquímico más coherente en la depresión es la disminución de la concentración de ácido homovanílico (*AHV*), un metabolito principal de la dopamina, en el líquido cefalorraquídeo (Manji & Lenox, 2000). El papel que los agonistas de la dopamina juegan en la precipitación de la manía es un indicador de la función de la dopamina en la etiología del *TB*. Se ha postulado que las anomalías de la dopamina intervienen en la hiperactividad relacionada con los estadios graves de manía, mientras que la noradrenalina se relaciona con hipomanía, como se observa en el *TB* tipo II (Manji & Lenox, 2000).

El sistema colinérgico también tiene una implicación en la génesis del trastorno bipolar, este hallazgo se verificó en los eritrocitos de pacientes con *TB* donde se halló un

nivel de colina inferior al normal, lo que indujo a los investigadores a pensar que en la fisiopatología del *TB* es importante el desequilibrio de la actividad colinérgica y catecolaminérgica. Las propiedades antimaníacas de los agonistas colinérgicos y la modulación de la sintomatología maníaca por la figostigmina, inhibidor de la colinesterasa, aportan evidencias que involucran al sistema colinérgico en el *TB* (Manji & Lenox, 2000; Muller-Oerlinghausen et al., 2002).

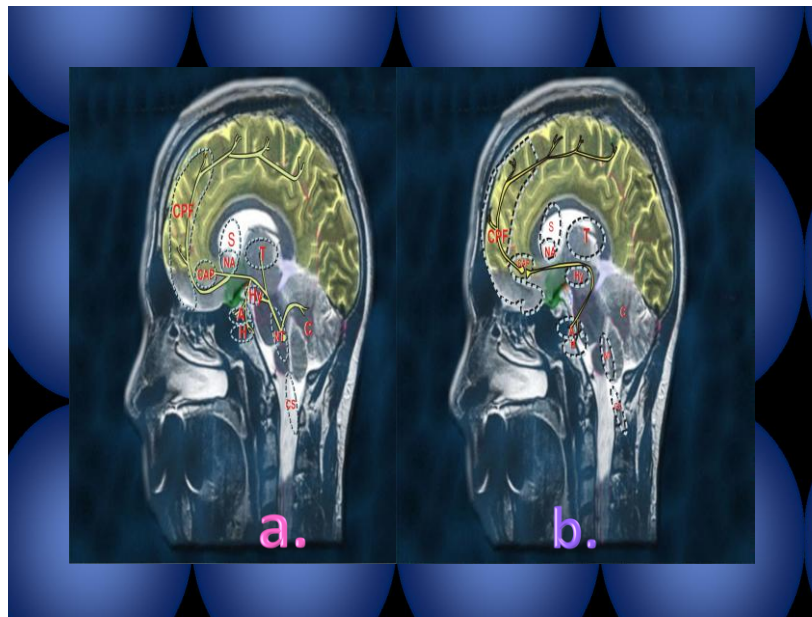


Figura 31. a. Proyecciones colinérgicas vía tallo cerebral. Se originan en el tallo cerebral y se extienden a regiones cerebrales tales como la corteza pre frontal, cerebro anterior basal, tálamo, hipotálamo, amígdala e hipocampo. Estas proyecciones pueden regular el despertar, la cognición y otras funciones. b. Proyecciones colinérgicas vía cerebro anterior basal. Se originan en el cerebro anterior basal proyectándose a la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala. Se cree que están implicadas en la memoria. (CPF) es la corteza prefrontal, (CAB) cerebro anterior basal, (S) estriado, (NS) núcleo accumbens, (T) tálamo, (HY) hipotálamo, (A) amígdala, (H) hipocampo, (NT) centros de neurotransmisores del tallo cerebral, (SC) médula espinal, (C) cerebelo.

Y como obviar la implicación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (eje *HPA*) considerando que las [hormonas](#) que regulan el eje *HPA* son la [corticoliberina](#) (*CRH*), la arginina [vasopresina](#) (*AVP*), la corticotropina (*ACTH*) y el cortisol y que la regulación dada en este eje *HPA* interviene en la respuesta al [estrés](#). Hace mucho tiempo se considera que las anomalías de este eje están implicadas en los trastornos del estado de ánimo. Se estableció la relación entre un aumento en la actividad del eje *HPA*

y estados maníacos mixtos, depresión y episodios maníacos clásicos (Manji & Lenox, 2000; Varghese & Sherwood Brown, 1999).

La Sustancia P (*SP*) es un neuropéptido ampliamente distribuido en los sistemas nerviosos central y periférico. Comparte espacio con la serotonina en los rafe nucleares, con la dopamina en el [mesencéfalo](#) y el [cuerpo estriado](#), y con el [GABA](#) y la acetilcolina en la corteza. Tiene importantes efectos neuromoduladores. Por ejemplo, regula la liberación de acetilcolina en la corteza. Diversas observaciones indican que la *SP* puede tener una función en la etiología de los trastornos del estado de ánimo, como el hallazgo de neuronas con *SP* en las áreas del cerebro que intervienen en la etiología de tales trastornos, incluso en el [locus ceruleus](#) y el sistema límbico. Estudios realizados en ratas también mostraron que la aplicación crónica de antidepresivos tricíclicos produce regulación por decremento de la *SP* en el sistema límbico. Incluso un estudio reciente mostró que los antagonistas del receptor NK-1, el receptor de la *SP*, tienen actividad antidepresiva y ansiolítica. No obstante, se requieren más investigaciones para lograr comprender perfectamente la función de la *SP* en los trastornos del estado de ánimo y descubrir los posibles beneficios terapéuticos (Lieb et al., 2002).

Los estudios realizados hasta la fecha no lograron identificar una acción común de los antidepresivos en el nivel de las monoaminas y sus receptores. Una hipótesis indica que los antidepresivos modifican una vía que aparece después de la liberación de monoamina y unión al receptor (Duman et al., 1997). A lo que denominan disfunción del sistema de señalización. Después de la liberación del [neurotransmisor](#) y la unión en la membrana postsináptica, aparece una cascada de señalización de mensajeros secundarios que, finalmente, provoca la respuesta celular. Se trata de una vía extremadamente compleja y se ha considerado que la disfunción de estos mecanismos de mensajeros secundarios influye en la etiología patológica del trastorno bipolar. Entre los agentes que intervienen en estas respuestas cabe mencionar: *AMP* cíclico, proteincinasas y fosfoinositol.

Existe evidencia de una alteración en la sensibilidad posreceptor del sistema generador de *AMP* cíclico (*AMPc*) en los trastornos del estado de ánimo mientras que la cantidad de receptores permanece inalterada. Las investigaciones sobre el sistema *AMPc*/proteincinasa A (*PKA*) indican que la concentración de unidades regulatorias de *PKA* en citoplasma es significativamente menor en las células de la corteza frontal,



temporal, occipital y parietal, del cerebelo y del [tálamo](#) de pacientes con *TB*. Los estudios realizados también mostraron mayor concentración de fosforilación de Rap1, proteína presente en las plaquetas de pacientes con *TB*, estimulada por *AMPc* (Manji & Lenox, 2000). La fosforilación de la proteína Rap1 se relaciona con las vías de señalización intracelulares del calcio. Se estableció la implicación de las anomalías de la señalización del calcio; los hallazgos muestran una alta concentración intracelular de calcio en las plaquetas, los linfocitos y neutrófilos de pacientes con *TB*. El calcio es muy importante en la mayoría de las vías intracelulares de señalización y en la regulación de la síntesis y liberación de neurotransmisores. La comprensión total de las anomalías en estas vías podría ser beneficioso para el tratamiento del *TB* (Manji & Lenox, 2000).

En los pacientes tratados con antidepresivos aparece una activación constante del sistema del *AMPc* en algunas regiones del cerebro. Esto provoca un aumento en la expresión del factor de transcripción "proteína de unión al elemento de respuesta del *AMPc*" (*CREB*), lo que provoca un aumento en la expresión de determinados factores neurotróficos derivados del cerebro en las neuronas del hipocampo y la corteza cerebral. Los factores neurotróficos específicos son esenciales para la supervivencia y el funcionamiento de neuronas específicas. Estas observaciones llevaron a crear una nueva hipótesis: la "teoría molecular y celular de la depresión".

La teoría molecular y celular de la depresión indica que la atrofia de las neuronas del hipocampo y la disminución de estos factores neurotróficos promotores de la supervivencia pueden estar implicadas en la depresión. Recientes estudios clínicos de imagen apoyaron la teoría anterior mediante la demostración de una disminución del volumen de una estructura cerebral determinada en el cerebro de pacientes deprimidos. Esta teoría también indica que los antidepresivos aumentan la concentración de factores neurotróficos esenciales para la supervivencia neuronal vía los sistemas de señalización de mensajeros secundarios (Duman et al., 1997; Duman, 2002).

Determinados estudios en pacientes con *TB* mostraron anomalías en el sistema de señalización del fosfoinositol/proteincinasa C (*PKC*). Un estudio reveló concentraciones significativamente mayores de 4,5-bisfosfato (*PIP<sub>2</sub>*) en las membranas plaquetarias de pacientes en la fase maníaca; también puso de manifiesto que el nivel de *PIP<sub>2</sub>* aumentaba al pasar del estado eutímico al maníaco. Además, se observó que la actividad de la *PKC* plaquetaria era alta en los pacientes durante un episodio maníaco del *TB* (Manji & Lenox, 2000).

La implicación de la Proteínas *G* se demostró en diversos estudios independientes que revelaron un aumento en la concentración de la subunidad estimuladora ( $G_s$ ) de la proteína *G* en el cerebro de pacientes con *TB*, específicamente en la corteza frontal, temporal y occipital. Otros estudios indican que también existe un aumento en la presencia/actividad de las proteínas *G* en los leucocitos de pacientes maníacos no tratados, y en los leucocitos mononucleares de pacientes con trastorno bipolar, pero no en los de pacientes con trastorno unipolar. Actualmente, no existen evidencias que indiquen que la mayor concentración de  $G_s$  sea producida por mutaciones genéticas. Se indicó que podría ser causada por una alteración en cualquiera de las rutas bioquímicas que conduzca a la transcripción y traducción del gen  $G_s$  (Manji & Lenox, 2000).

#### 3.5.4.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en el Trastorno Bipolar.

Los dos circuitos neuroanatómicos principales que intervienen en la regulación del estado de ánimo son: el circuito límbico-talámico-cortical y el circuito límbico-estriado-pálido-cortical. Una disfunción en cualquier región cerebral relacionada con estos circuitos reguladores del estado de ánimo puede provocar un trastorno del estado de ánimo. No obstante, no está claro si una afección de estas áreas del [cerebro](#) provoca la aparición de trastornos del estado de ánimo o si estos trastornos se ven afectados durante la evolución de la enfermedad. Es posible que las anomalías presentes en estos circuitos confieran una vulnerabilidad biológica que al combinarse con factores del entorno provoca trastornos del estado de ánimo (Soares & Mann, 1997). Las principales áreas cerebrales que intervienen en el *TB* comprenden los lóbulos frontal y temporal del [prosencéfalo](#), la [corteza prefrontal](#), los ganglios basales y partes del [sistema límbico](#). El [hipocampo](#) también puede tener una función en el *TB*, se ha relacionado este trastorno con cambios estructurales en esta área del cerebro de pacientes con *TB*. La [corteza cerebral](#) interviene en los procesos del pensamiento y es posible que anomalías en esta parte del prosencéfalo influyan en las ideas negativas asociadas con los episodios depresivos del *TB*.

#### 3.5.4.5. Métodos de Estudios.

Estudios de imagen estructural demostraron recientemente la existencia de una base neuroanatómica del *TB* (Manji & Lenox, 2000). Si bien los hallazgos no son tan coherentes como los aportados para la [esquizofrenia](#), demostraron una disminución en el volumen total del cerebro. En términos específicos, el agrandamiento de los [ventrículos](#) laterales y tercero conjuntamente con la disminución del volumen de sustancia gris en algunas partes de las cortezas prefrontales orbital y medial, el núcleo estriado [ventral](#) y la corteza mesotemporal. Durante la [depresión](#) también se encuentra alterada la tasa metabólica y el flujo sanguíneo. La disminución del volumen cerebral se debe en parte a una disminución de la cantidad de [neuronas](#) y [células de la glía](#) en las capas II y III del prosencéfalo de pacientes deprimidos. Se demostró que estas dos capas son importantes para el *TB* (Manji & Lenox, 2000).

En la revisión que hacen Baumann & Bogerts, (2001) acerca de los estudios neuroanatómicos, mencionan que los ganglios basales son más pequeños en pacientes con depresión, sin tener en cuenta el diagnóstico de polaridad. Además, hay un mayor número de neuronas en el locus ceruleus de pacientes con trastorno afectivo bipolar comparado con aquellos con depresión unipolar. Los pacientes con enfermedad bipolar, al igual que los unipolares, muestran déficit estructural subyacente en el rafe dorsal. Histológicamente, los datos son consistentes con una reducción regional en la síntesis de noradrenalina y serotonina. Aparte de la desregulación funcional, las anomalías estructurales subyacentes pueden contribuir a la patogenia de los trastornos del humor

Usando simulaciones por ordenador, Lutzenberger et al., (1995) han demostrado que la complejidad de la señal del *EEG* se debe a una co-activación asincrónica de múltiples poblaciones neuronales. En otras palabras, la dimensión fractal de la señal aumenta a medida que un mayor número de poblaciones neuronales independientes se activan y descargan en la corteza de forma asincrónica. Teniendo en cuenta esta hipótesis Bahador Bahrami & Reza Seyedsadjadi et al., (2005) analizaron la correlación entre alteraciones en los estados caóticos de la función cerebral y los trastornos del humor, respecto de la dimensión fractal de datos electroencefalográficos (*EEG*) de pacientes que presentaban un episodio de maníaco actual del *TB* tipo I comparados con un grupo control de adultos sanos, se demostró que la dimensión *EEG* fractal de la señal se encuentra significativamente aumentada en los pacientes con *TB* tipo I en comparación con los individuos sanos. Dichos resultados indican que durante el episodio maníaco del *TB* tipo I, el número de disparos de las poblaciones neuronales

independientes se encuentra aumentado. Esta conclusión está en consonancia con anteriores estudios de *EEG* que muestran reducida sincronía de largo alcance en la fase maníaca (Bhattacharya, 2001). La sincronización neuronal es deficitaria de forma que existe una pobre eliminación de bloqueo y sincronización entre estímulos auditivos y de la señal del *EEG* en los pacientes en fase sintomática con *TB* (O'Donnell et al., 2004) sin embargo, características de sincronización de la fase caótica en situación irregular no se distinguen claramente de los de la sincronización en los osciladores periódicos impulsado por el ruido. Lo que significa que en dichos estudios no queda del todo explicado el hecho de que la reducción de la sincronía sea una consecuencia de estados caóticos de alteración cerebral o simplemente el aumento del ruido.

### 3.5.5. En el Trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (*TDAH*).

El trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (*TDAH*) es un trastorno neurobiológico complejo que se caracteriza fundamentalmente por el déficit de atención, la hiperactividad y la impulsividad.

#### 3.5.5.1. Epidemiología.

Afecta al 3 al 7% de los niños en edad escolar y con frecuencia persiste en la edad adulta (Biederman 1998; Spencer et al., 1998). El *TDAH* es una fuente de gran morbilidad durante toda la vida.

#### 3.5.5.2. Características Clínicas.

Los síntomas principales del *TDAH* son "Falta de atención, impulsividad e hiperactividad." El diagnóstico se basa enteramente en los criterios clínicos amparados en el sistema de clasificación *DSM IV* debido a que en la actualidad no existe una prueba objetiva o marcador para el *TDAH*.

Tabla 10. Criterios diagnósticos del DSM IV del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.  
American Psychiatric Association. Diagnostical and statistical manual of mental disorders. 4th Ed.

<b><u>Criterios para el diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad</u></b>
A. Existen 1 o 2:
1. seis (o más) de los siguientes síntomas de desatención han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:
<b>Desatención:</b>
(a) a menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades
(b) a menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas
(c) a menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente
(d) a menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones)
(e) a menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades

(f) a menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)

(g) a menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. Ej. juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas)

(h) a menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes

(i) a menudo es descuidado en las actividades diarias

2. seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido por lo menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

#### **Hiperactividad**

(a) a menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento

(b) a menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado

(c) a menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud)

(d) a menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio

(e) a menudo "está en marcha" o suele actuar como si tuviera un motor

(f) a menudo habla en exceso

#### **Impulsividad**

(g) a menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas

(h) a menudo tiene dificultades para guardar turno

(i) a menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. Ej. se entromete en conversaciones o juegos)

**B.** Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad.

**C.** Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. Ej., en la escuela [o en el trabajo] y en casa).

**D.** Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.

**E.** Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. Ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de la personalidad).

#### **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo combinado**

Si se satisfacen los Criterios A1 y A2 durante los últimos 6 meses

#### **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio del déficit de atención**

Si se satisface el Criterio A1, pero no el Criterio A2 durante los últimos 6 meses

#### **Trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo con predominio hiperactivo-impulsivo**

Si se satisface el Criterio A2, pero no el Criterio A1 durante los últimos 6 meses

**Nota de codificación.** En el caso de sujetos (en especial adolescentes y adultos) que actualmente tengan síntomas que ya no cumplen todos los criterios, debe especificarse en "remisión parcial".

### 3.5.5.3. Fisiopatología.

Alteraciones neurobiológicas que nacen fundamentalmente en el córtex prefrontal y los circuitos frontoestriados que condicionan la regulación de la vigilia, la atención, la actividad y la inhibición, pueden ser susceptibles de alteraciones genéticas, neuroanatómicas, neurobioquímicas y neurofisiológicas parcialmente conocidas que explicarían la etiopatogenia.

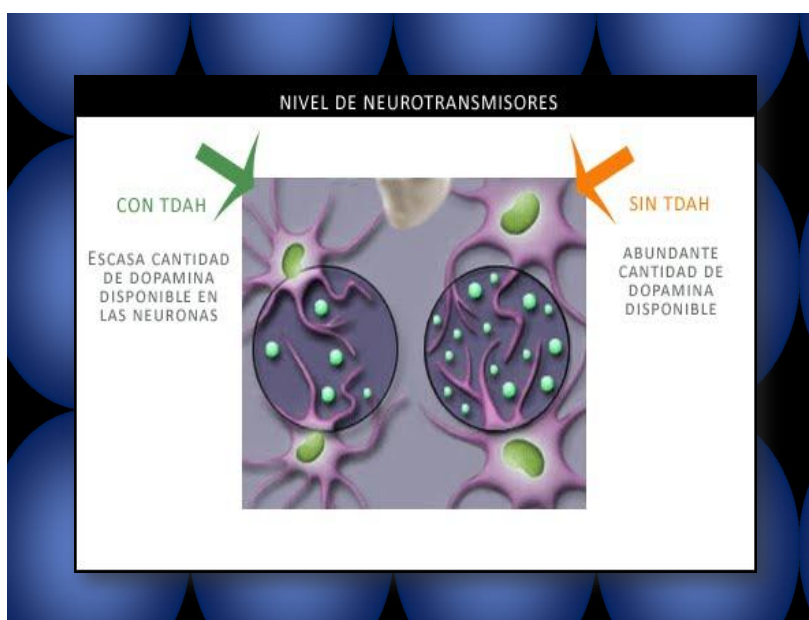


Figura 32. Nivel de neurotransmisión dopaminérgica en el TDAH.

### 3.5.5.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en el (TDAH).

Los primeros investigadores de la neuropsicología señalaron similitudes entre pacientes con *TDAH* y los pacientes con lesiones del lóbulo frontal, observación que dio lugar a la hipótesis de que el *TDAH* se debía en gran parte a la disfunción del lóbulo frontal (Barkley, 1997; Barkley et al., 1992; Mattes, 1980). Algunos se extendieron más allá de los lóbulos frontales, generando la hipótesis del insuficiente control inhibitorio de la corteza frontal debido a una disfunción fronto-límbica (Casey et al, 1997a;

Satterfield & Dawson 1971) dicha ponencia contó con el sustento de estudios con fármacos estimulantes y modelos animales (ambos implicados en la función dopaminérgica y noradrenérgica en la corteza prefrontal) (Amsten et al., 1996; Shaywitz, 1978). Estas primeras hipótesis se han ampliado conjuntamente con la neurociencia cognitiva que ha determinado que la distribución de redes en regiones cerebrales subyacentes generan mecanismos de auto-regulación de la atención, la cognición y el comportamiento (Goldman-Rakic, 1988; Posner & Peterson 1990) y que la disfunción de los distintos componentes de esta red puede estar asociada con el *TDAH* (Denckla, 1989; Seidman et al., 2004; Sergeant et al., 2002). Específicamente, los investigadores se han centrado en *DLPFC* (corteza pre frontal dorso lateral) y *VLPFC* (cortex prefrontal ventro lateral) porque estas regiones son responsables de las funciones de vigilancia, atención selectiva y dividida, la atención al cambio, la planificación, el control ejecutivo, y la memoria de trabajo (Duncan & Owen 2000; Posner & Peterson 1990). Además, el *VLPFC* en particular, se ha asociado con la inhibición de la conducta como lo demuestra su activación con tareas-stop (Aron et al., 2003; Rubia et al., 1999). Una disminución de la atención se ha encontrado en lesiones de la corteza orbitofrontal, a pesar de que esta región está asociada con desinhibición social y trastornos del control de los impulsos (Hesslinger et al., 2002).

La corteza cingulada anterior dorsal (*DACC*) se cree que juega un rol crítico en los procesos cognitivos complejos, el esfuerzo, la detección de objetivos, de errores, la respuesta a la selección y la inhibición, el rendimiento, el seguimiento y la motivación (Bush et al., 2000). Particularmente relevante para el *TDAH*, debido a la creencia de su implicación en la modulación de la recompensa basada en la toma de decisiones (Bush et al., 2002). Por lo tanto, la disfunción de la *DACC* podría conducir a todos los signos cardinales del *TDAH* (falta de atención, impulsividad e hiperactividad) y podría explicar la aparente paradoja de la capacidad *TDAH* para llevar a cabo normalmente algunas tareas (cuando la motivación está presente).

El núcleo caudado y el putamen son componentes de una serie de circuitos que soportan muchas de las funciones ejecutivas (Alexander et al., 1986). Se verificaron anomalías volumétricas del caudado en varios estudios que han generado polémica.

#### 3.5.5.5. Métodos de Estudios.



Un patrón constante de disfunción frontal afecta a regiones cerebrales estrechamente relacionadas, tales como la corteza prefrontal dorsolateral, córtex cingulado anterior, la corteza prefrontal ventrolateral, la corteza parietal, estriado y regiones del cerebelo fueron encontrados en revisiones de estudios de imagen funcional de *TDAH* realizadas por Bush et al., (2005) que van desde la tomografía por emisión de positrones (*PET*), tomografía computarizada por emisión de fotón único (*SPECT*), resonancia magnética funcional (*fMRI*) y electroencefalografía (*EEG*).

Willis & Weiler (2005) se centraron en la proyección de imagen de resonancia magnética estructural (*MRI*) y estudios *EEG* de pacientes con *TDAH*, concluyendo que las reducciones de volumen son las anomalías más frecuentemente detectadas en los núcleos caudado y frontal en estos pacientes. También se determinaron en estudios de *EEG* cuantitativos (*qEEG*) diferencias tales como un aumento de la actividad theta frontal, posterior, aumento de la actividad delta y disminución de la actividad beta en los grupos de niños con *TDAH* versus niños del grupo control. Recientes investigaciones con *EEG* cuantitativos *qEEG*, tales como el estudio de Monastra et al., (2001), que utilizó un modelo de clasificación basado en bandas de frecuencia theta / beta, advirtió la discriminación de pacientes con *TDAH* en relación al grupo control con 86% sensibilidad y especificidad del 98%. Mientras que otras técnicas de neuroimagen, tales como *PET* y *SPECT* solo determinan la actividad del cerebro en términos de cambios vasculares y metabólicos, el *EEG* y la magnetoencefalografía (*MEG*) adquieren directamente la actividad cerebral (Hämäläinen et al., 1993).

Fernández & Quintero et al., (2009) en un estudio determinaron las medidas de complejidad de Lempel-Ziv, cuyos resultados arrojaron valores significativamente elevados en los sujetos del grupo control en relación al grupo de niños con *TDAH*, encontrándose el valor máximo en la región anterior. Los resultados apoyan el hallazgo de una hipoactividad frontal en el diagnóstico de *TDAH*. Por otra parte, la divergencia relacionada con la edad, en puntuaciones de la complejidad entre los pacientes con *TDAH* y sujetos de control podría reflejar trayectorias distintivas de desarrollo. Esta interpretación está de acuerdo con investigaciones recientes que informan un retraso de la maduración cortical en la corteza prefrontal.

Aunque todavía existen importantes aplicaciones para la *SPECT* y *PET* (por ejemplo, medir los niveles de transportador de dopamina) (Spencer, 2005), estas técnicas han sido en general suplantadas por *fMRI* para estudios funcionales. Los

numerosos estudios de *PET* y *fMRI* han informado hipofunción *DACC* en el *TDAH* (Bush et al., 1999; Durston et al., 2003; Rubia et al., 1999; Tamm et al., 2004; Zametkin et al., 1990) y este hallazgo es consistente con la conexión anatómica y electrofisiológica de la lesión, reflejados en los datos de imágenes y registros, que indican que la *DACC* está normalmente involucrada en los procesos cognitivos de más alto nivel, como la atención, la motivación, selección de la respuesta, y la toma de decisiones (Bush et al., 2000, 2002). Del mismo modo, Rubia et al., (1999) encuentran hipofunción mesial prefrontal en los alrededores de *DACC* durante la realización tareas (Durston et al., 2003; Tamm et al., 2004) en niños y adolescentes, respectivamente, e informó que en los voluntarios sanos se activó el *DACC*, mientras que en los sujetos con *TDAH* no sucedió lo mismo. Además, Tamm et al., (2004) informaron una hipo actividad *DACC* en el grupo de *TDAH* en relación con el grupo control. Estos resultados de *fMRI* se ajustan con los hallazgos *PET* de una actividad disminuida en *DACC* en adultos con *TDAH* (Zametkin et al., 1990). Anormalidades estriatales también han sido encontradas con la *fMRI*. Los resultados de Vaidya et al., (1998), que utilizó versiones validadas de una tarea Go-No Go, reforzaron la afirmación de que las anomalías frontal y del estriado podrían desempeñar un papel en el *TDAH*.

#### 3.5.6. En la Esquizofrenia.

La esquizofrenia es un trastorno cerebral severo que normalmente produce como consecuencia toda una vida de discapacidad (Lewis & Lieberman, 2000). Existen dos perspectivas diferentes de concebir la esquizofrenia, desde una representación estática que la define como un trastorno del neurodesarrollo temprano no creciente y la

progresista que interpreta el término desarrollo en un sentido más amplio que supone la evolución continua que puede extenderse a la vida adulta. La aceptación de progresión es crucial dado que este aspecto puede dar lugar a un vínculo entre las teorías del desarrollo neurológico y las neurodegenerativas.

#### 3.5.6.1. Epidemiología.

La prevalencia a lo largo de la vida es del 1-1,5%, se presenta en proporciones iguales entre hombres y mujeres, pero en los varones es de inicio más precoz (15-25 años y 25-35 en mujeres) y con mayor deterioro global. Aparición rara en menores de 10 años o mayores de 50 años. Se ha descrito mayor morbilidad en los nacidos en invierno. Los pacientes esquizofrénicos tienen mayores tasas de mortalidad que la población general, como consecuencia del infradiagnóstico de enfermedades médicas y quirúrgicas, accidentes y causas naturales. El 50% realizan algún acto suicida y el 10-15% mueren por ello (los factores de riesgo son: coexistencia de trastorno depresivo, descompensación psicótica grave, falta de conciencia de enfermedad y sus limitaciones). El consumo y abuso de sustancias es de aproximadamente el 40% y empeora el pronóstico. Entre los aspectos socioeconómicos más relevantes se destacan los grupos menos privilegiados, alta prevalencia entre los inmigrantes recientes, más común en las ciudades que superan el millón de habitantes. La industrialización y complejidad social afectan al curso de la enfermedad, siendo de mejor pronóstico en países menos desarrollados. Aunque la esquizofrenia afecta a un segmento reducido de la población en todo el mundo, numerosos estudios se centran en los factores específicos que la dan lugar. Se han ocupado en la identificación genética y del componente ambiental que, por separado o en combinación, puede ser causa de la enfermedad.

#### 3.5.6.2. Características Clínicas.

Las características clínicas de diagnóstico de la enfermedad suelen aparecer en la segunda o tercera década de vida, con una edad media de inicio, de unos cinco años antes en varones que en mujeres. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud: "La Esquizofrenia se caracteriza por un disturbio fundamental de la personalidad, distorsión del pensamiento, delusiones bizarras, percepciones alteradas, respuestas emocionales inapropiadas y un grado de autismo". Estos síntomas son experimentados

en presencia de conciencia clara y (generalmente) capacidad intelectual conservada. Este trastorno mental dificulta establecer la diferencia entre experiencias reales e irreales, pensar de manera lógica, tener respuestas emocionales normales y comportarse adecuadamente en situaciones sociales. El diagnóstico se establece de acuerdo con los criterios diagnósticos consensuados en el *DSM IV*.

Tabla 11. Criterios diagnósticos del DSM IV de Esquizofrenia. American Psychiatric Association.

Diagnostical and statistical manual of mental disorders. 4th Ed.

<p><b><u>Criterios para el diagnóstico de Esquizofrenia</u></b></p> <p><b>A.</b> Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ideas delirantes</li> <li>2. alucinaciones</li> <li>3. lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)</li> <li>4. comportamiento catatónico o gravemente desorganizado</li> <li>5. síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia</li> </ol> <p><b>Nota:</b> Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.</p> <p><b>B.</b> Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).</p> <p><b>C.</b> Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).</p> <p><b>D.</b> Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.</p> <p><b>E.</b> Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.</p>
---

**F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo:** Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Clasificación del curso longitudinal:

**Episódico con síntomas residuales interepisódicos** (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados): especificar también si: con síntomas negativos acusados

**Episódico sin síntomas residuales interepisódicos:** Continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del período de observación): especificar también si: con síntomas negativos acusados

**Episodio único en remisión parcial:** especificar también si: con síntomas negativos acusados

**Episodio único en remisión total**

**Otro patrón o no especificado**

**Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa**

### 3.5.6.3. Fisiopatología.

Al igual que muchas patologías, el síndrome clínico reconocido como la esquizofrenia puede representar la culminación de varias rutas patogénicas diferentes. Los intentos para producir un concepto unificador de la etiología de la esquizofrenia han postulado mecanismos biológicos que tienen su origen en procesos de desarrollo que actúan antes de la aparición de los síntomas clínicos. Aunque no se ha logrado un acuerdo respecto a los factores causales específicos y los plazos durante los cuales se instala, la naturaleza del desarrollo neurológico en la esquizofrenia parece ser un concepto particularmente atractivo. Las teorías contemporáneas acerca de la etiopatogenia de la esquizofrenia proponen que esta enfermedad podría originarse de un desarrollo cerebral anormal impulsado por un proceso neurodegenerativo adquirido y factores de riesgo asociados a condicionantes genéticos, ambientales o ambos inclusive durante la gestación. Dichos condicionantes podrían estimular ciertos procesos nocivos cuyo resultado es el daño neuronal producido por fenómenos de excitotoxicidad neuronal que acarrearán el menoscabo de la conectividad cerebral.

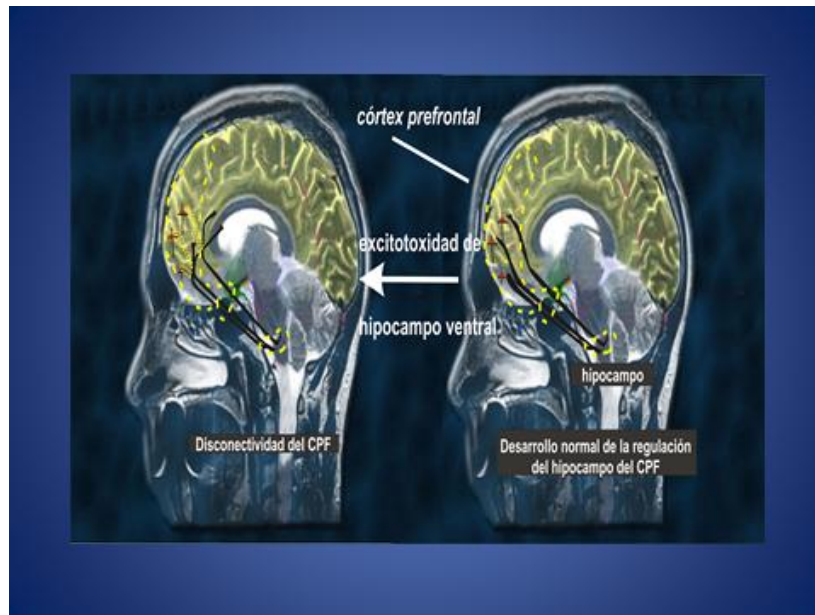


Figura 33. Hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia. Las teorías del neurodesarrollo de la esquizofrenia sostienen que el trastorno es el resultado de anomalías en el desarrollo del cerebro. La excitotoxicidad puede ocurrir en etapas tempranas del desarrollo, antes de que las conexiones sinápticas se completen. Por ejemplo durante el desarrollo normal el hipocampo ventral forma conexiones con las neuronas piramidales corticales para regular la actividad del cortex pre frontal (izquierda). La excitotoxicidad en el hipocampo ventral antes de que estas conexiones se completen podría alterar el desarrollo del cortex prefrontal, causando conexiones neuronales anormales que dan lugar a síntomas de esquizofrenia (derecha).

La fuerte evidencia de una base genética para explicar estos fenómenos de desconectividad cerebral proviene de estudios clásicos de esquizofrenia en gemelos monocigóticos en que la concordancia para la esquizofrenia es mucho mayor que para los dicigóticos. En consecuencia muchas investigaciones han apuntado a la identificación de genes moduladores de susceptibilidad que codifican sutiles anomalías moleculares que podrían predisponer genéticamente hacia un procesamiento ineficaz de la información en los circuitos neuronales.

Con estos hallazgos se podría suponer que una combinación apropiada de predisposición genética en que varios genes de susceptibilidad con reconocido impacto sobre la sinaptogénesis y factores ambientales se confabularan en periodos críticos del neurodesarrollo facilitando la selección y migración errónea de neuronas en el cerebro fetal, ya sea por la obtención de señales de proliferación confusas que hacen que la invasión de estas neuronas se lleve a cabo en forma caótica pudiendo modular de esta manera defectos en la conectividad cerebral.

Son varias las hipótesis que tratan de dar una explicación etiológica a la enfermedad. Las especulaciones teóricas van desde un posible programa genético de apoptosis anormal con la subsecuente degeneración de neuronas críticas, a la exposición prenatal a anoxia, toxinas, infecciones o malnutrición o a la pérdida neuronal debido a excitotoxicidad. Esto último se origina debido a la excitación neuronal durante la aparición de síntomas positivos y debido a esta excesiva actividad excitatoria, se produce un deceso neuronal que podría ocasionar un estado residual de agotamiento y consecuentemente síntomas negativos. La naturaleza progresiva de la enfermedad sugiere un posible origen neurodegenerativo, ya que la esquizofrenia es precedida por lo general de un periodo asintomático anterior a los diez años de vida que evoluciona a un estadio prodrómico de rareza y síntomas negativos subclínicos. Al final de la adolescencia o inicio de la vida adulta progresa a síntomas productivos que se expresan en picos, afectando el nivel de funcionamiento global del paciente tras las sucesivas exacerbaciones agudas o recaídas. Finalmente la enfermedad suele derivar en una fase prolongada de estabilidad caracterizada por un pobre funcionamiento ejecutivo que a medida que progresa tras sucesivas exacerbaciones sintomáticas se vuelve mas resistente a las intervenciones terapéuticas, aspecto que también promueve la idea de que se trata de un proceso neurodegenerativo estableciendo desafíos para el desarrollo de innovaciones en el terreno diagnóstico y terapéutico.

La hipótesis excitotóxica de la esquizofrenia trata de dar también explicación a los eventos de neurodegeneración y desarrollo de resistencia terapéutica originada a raíz de una transmisión glutamatérgica desproporcionada que conduce a una degeneración neuronal mediada por excitotoxicidad. La secuencia de una neurotransmisión excitatoria aumentada podría iniciar eventos reversibles en el potencial de membrana neuronal con la consiguiente entrada de calcio durante la neurotransmisión excitatoria con glutamato, lo que daría lugar a los síntomas positivos de la psicosis con posibilidades de recuperación completa de la neurona. Si esta sobreexcitación persistiera con la consiguiente toxicidad celular, mediada por una activación enzimática calcio dependiente desmedida, que produce radicales libres y que en consecuencia ocasionaría muerte neuronal y que a su vez incrementaría el proceso de poda sináptica que propicia la neurodegeneración.



Figura 34. Efecto excitotóxico en la transmisión sináptica de pacientes con Esquizofrenia.

Una adecuada transmisión nerviosa depende del buen funcionamiento de los circuitos corticales, cuando éstos se alteran, la anomalía repercute a lo largo de todo el bucle por donde pasa y causa un efecto en cascada descendente a otras áreas anatómicas que repercuten en el procesamiento de la información a lo largo de toda la red. Las influencias ambientales y genéticas conspiran en la etiopatogenia de las disfunciones de los circuitos cerebrales que eventualmente podrían modular de una forma ineficiente la información y así generar síntomas (Stahl, 2008).

Mientras el cerebro procesa información se estima la existencia de un equilibrio entre integración y segregación, en que diversas regiones con diferentes grados de especialización funcional coexisten (Tononi et al., 1994), esto da lugar a un fenómeno denominado “sincronización”, que se entiende como la actividad oscilatoria cerebral proveniente de poblaciones neuronales. Y que podrían ser capturadas a través del estudio de las señales fisiológicas.

#### 3.5.6.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en la Esquizofrenia.

La neuroimagen funcional de circuitos en pacientes con esquizofrenia sugiere que el procesamiento de información es anómalo en áreas claves del cerebro vinculadas a los síntomas específicos de este trastorno. Lo característico en estos pacientes es que los síntomas cognitivos estén relacionados con una disfunción del córtex pre frontal



dorsolateral (*CPFDL*). Las áreas involucradas en la génesis de los síntomas afectivos en la esquizofrenia son las áreas orbital, medial y ventral que junto con la amígdala, el núcleo accumbens y otras regiones conforman el sistema ventral relacionado con el procesamiento de las emociones. Este sistema ventral interactúa con un sistema dorsal que incluye al *CPFDL* y modula las salidas del sistema ventral.

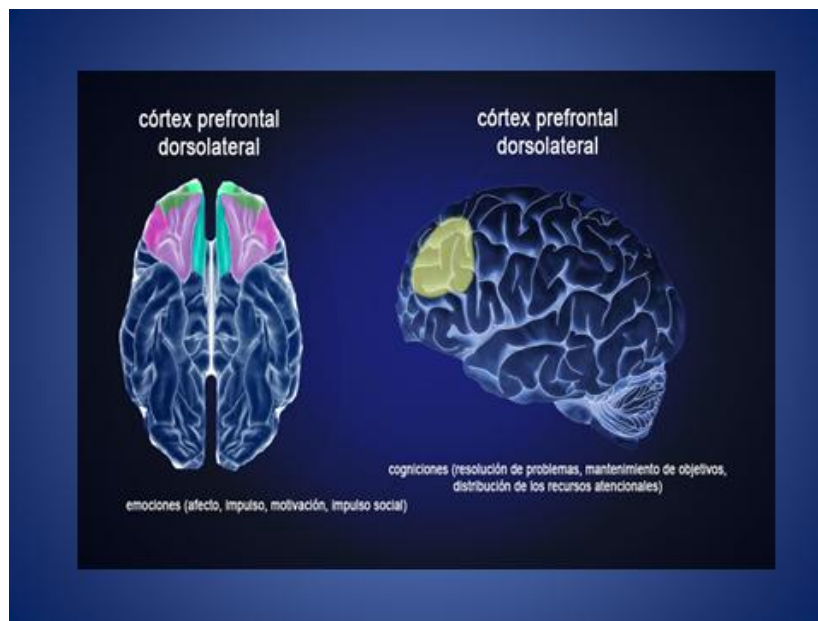


Figura 35. Los síntomas afectivos y negativos de la esquizofrenia pueden estar generados a partir del sistema ventral que incluye el cortex prefrontal ventro medial (CPFVM), el núcleo accumbens y la amígdala y está regulado por el sistema dorsal que incluye al cortex preforontal dorsolateral (CPFDL).

Este sistema incluye regiones cerebrales todas ellas importantes en la identificación y valoración de los estímulos emocionales y para la generación de una respuesta emocional adecuada. Este sistema no solo incluye *CPFDL* sino el hipocampo y reúne los recursos cognitivos necesarios para mantener la respuesta emocional del sistema ventral o para modularla. El sistema dorsal selecciona el comportamiento adecuado y coherente a los objetivos internos del sujeto. En la esquizofrenia se han reconocido dificultades en la habilidad para identificar e interpretar de forma precisa las emociones a partir de recursos manifiestos, como las expresiones faciales. Esto puede ser debido a un ineficiente procesamiento de la información en el sistema ventral, siendo posible medir mediante pruebas de imagen la respuesta de la amígdala a estímulos emocionales a fin de examinar la eficiencia del procesamiento de la información en pacientes con esquizofrenia expuestos a potenciales evocados de

carácter emocional. Las tareas especialmente diseñadas para llevar a cabo estas determinaciones han sido la exposición visual del paciente a caras con expresiones faciales distintas.

Es sabido que la amígdala se activa normalmente ante la percepción de caras de miedo, amenazantes o mediante la valoración de cuan feliz o triste puede ser una expresión facial mientras se intenta comparar las emociones de una cara con otras. Mientras los individuos sanos pueden activar la amígdala en respuesta a caras emocionalmente cargadas de terror, en los pacientes con esquizofrenia esta activación no se produce del mismo modo. Esto supone una distorsión de la realidad así como una dificultad en el reconocimiento de emociones negativas y en la decodificación de estas emociones en la esquizofrenia. La alteración en la organización de la respuesta normal emocional a una cara de miedo puede también manifestarse en la incapacidad para interpretar las normas sociales pudiendo llevar a una distorsión del juicio y del razonamiento. De esta forma los síntomas afectivos y negativos en la esquizofrenia pueden ser debidos en parte a una falta de procesamiento de la información emocional en circunstancias en las que esto debería estar ocurriendo. Por otro lado la cara neutral o estímulo neutral provoca una pequeña activación de la amígdala en un individuo sano, en cambio en el paciente con esquizofrenia produce una sobreactivación que puede explicar la interpretación delirante de un paciente que falla en la capacidad de juzgar a otras personas e infiere erróneamente que los demás tienen una impresión desfavorable de los mismos o incluso se sienten amenazados. Esto a su vez puede generar conductas inapropiadas que se traducen en una disfunción conductual y en la comunicación interpersonal. El endofenotipo biológico subyacente de la activación de la amígdala en el circuito de procesamiento emocional ventral puede ser valorado mediante técnicas de neuroimagen, esto puede ayudar a los clínicos a identificar y entender los síntomas emocionales que son difíciles de expresar por los propios pacientes con esquizofrenia.



Figura 36. En la Esquizofrenia se producen anomalías en la activación de la amígdala interfiriendo con el procesamiento de la información emocional.

De lo referido anteriormente se puede enfatizar que la existencia de anomalías funcionales y estructurales en pacientes con esquizofrenia sugiere que esta enfermedad es derivada de procesos neurodegenerativos que evolucionan a una progresiva pérdida de la función neuronal. Se han cotejado los resultados obtenidos con diversas metodologías científicas, entre ellas técnicas de neuroimagen funcional en donde se ha observado que la activación del cortex prefrontal es menor en esquizofrenia, aunque también se ha constatado lo contrario. La mejor explicación para estos hallazgos discordantes puede ser que la disfunción cortical en la esquizofrenia es probablemente más complicada que un simple aumento (hiperactivación) o disminución (hipoactivación), sino que podría describirse mejor como la pérdida de la sincronía de las neuronas piramidales prefrontales. De acuerdo con este concepto, tanto demasiada como escasa activación de la actividad neuronal en el cortex prefrontal es subóptima y puede potencialmente resultar sintomática.

Se ha verificado claramente que los pacientes con esquizofrenia reclutan más recursos prefrontales en la realización de tareas cognitivas obteniendo resultados menos precisos y para poder compensar este déficit y acercarse a un funcionamiento más normal emplean el *CPFDL*, pero lo hacen ineficazmente incorporando grandes recursos neuronales e hiperactivándolo hasta que llega un momento en que el funcionamiento es pobre. Debido a que los pacientes con esquizofrenia no usan apropiadamente y de forma sostenida el *CPFDL* la consecuencia es la hipoactivación, situaciones de infractividad e hipofrontalismo o sobreactividad. El córtex prefrontal se considera un centro clave entre

los circuitos mal funcionantes y así cada uno de los síntomas restantes de la esquizofrenia se asocia con una congruencia singular con ciertos circuitos. El cortex prefrontal ventromedial y mesocortical están relacionados con los síntomas negativos y afectivos, el cortex prefrontal dorsolateral con los síntomas cognitivos y el cortex orbitofrontal y sus conexiones con la amígdala con la agresividad y los síntomas impulsivos.

El supuesto clave aquí es que la fisiopatología de la esquizofrenia se expresa en términos de conexiones anormales. La hipótesis de desconexión considerada aquí indica que la esquizofrenia se puede entender como un fracaso de la integración funcional en el cerebro. La integración funcional se refiere a las interacciones de los sistemas funcionalmente especializados (es decir, las poblaciones de neuronas, las áreas corticales y sub-áreas) que se requieren para la integración adaptativa sensomotora, síntesis de la percepción y la cognición. La integración funcional es mediada por la influencia que la dinámica o la actividad neuronal que un sistema ejerce sobre el otro y por lo tanto se basa en las conexiones entre ellos. El patrón de la conectividad está, a su vez, en función de la epigenética, la actividad y la plasticidad dependiente de la experiencia.

En síntesis en la esquizofrenia, la desconexión se considera como explícitamente funcional, no anatómica (Maunsell & Van-Essen, 1983). Más precisamente, la desconexión es en términos de conectividad efectiva (Zeki, 1990) a diferencia de la conectividad anatómica.

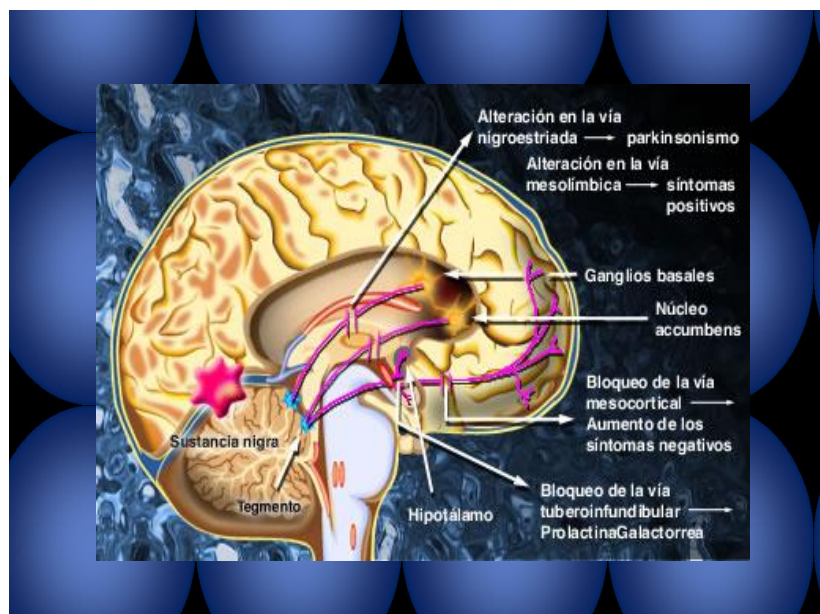


Figura 37. Principales vías involucradas en los síntomas de la esquizofrenia.

Estos aspectos de la conectividad ya cuestionados podrían ser susceptible de análisis mediante la aplicación de herramientas para la caracterización de series temporales generadas por sistemas dinámicos no lineales que pueden proporcionar una descripción de señales biomédicas detectadas con *EEG* o *MEG* (Van der Heyden et al., 1999; Stam et al., 1995). En las que se detalla la existencia de un patrón caótico de comportamiento no lineal en diferentes condiciones fisiológicas y patológicas.

#### 3.5.6.5. Métodos de Estudios

Los primeros estudios de neuroimagen funcional en la esquizofrenia, en que se utilizaron como instrumento el uso de *SPET* y *PET*, condujeron a la noción de "hipofrontalidad. (Ingvar & Franzen, 1974). Gran parte del interés actual en la conectividad funcional en la esquizofrenia se deriva de los estudios *PET* de actividad neuronal durante tareas de fluidez verbal (Frith et al., 1991). La activación se acompaña de una reducción de actividad en las circunvoluciones temporal superior, con una correlación inversa entre el prefrontal y respuestas temporales (Frestón et al., 1991). Los primeros estudios de activación cognitiva en la esquizofrenia indicaron que los pacientes difieren de los controles en las tareas que activan la región prefrontal como el Wisconsin Card Sort, al mostrar la activación disminuida de este sitio (Weinberger et al., 1987). Sin embargo, como no había una correlación positiva entre la señal prefrontal y la puntuación de tareas, la señal reducida en los esquizofrénicos simplemente puede haber reflejado un desempeño más pobre. De hecho, los últimos estudios con fluidez verbal indican que cuando la tasa de presentación del estímulo es lo suficientemente lenta como para permitir que los pacientes respondan a la misma frecuencia que los controles, no hay diferencia en la activación prefrontal. No obstante, los pacientes no exponen una reducción de la actividad temporal que es evidente durante la fluidez verbal cuando se reitera la palabra. Los datos de los Análisis de Componentes Principales sugieren que la relación inversa entre la activación frontal y temporal durante esta tarea se altera, de manera que en los pacientes existe una débil correlación positiva entre actividad en la corteza prefrontal y temporal izquierda (Frestón & Frith, 1995). De ello se deduce la existencia de una desintegración de la relación entre la actividad en estas áreas, que por definición resulta en una conectividad funcional

anormal. Este hallazgo ha sido replicado posteriormente en un estudio de la fluidez verbal (Grasby et al. 1994) en esquizofrénicos graves sin medicación, utilizando la resonancia magnética funcional (Yurgelun-Todd et al., 1995). Se ha demostrado en tres grupos de esquizofrénicos con características clínicas muy diferentes que podría ser un marcador de la enfermedad de la esquizofrenia en sí (Frith et al., 1995). Sin embargo, un estudio reciente de *PET* en pacientes esquizofrénicos categorizados con respecto a su predisposición a las alucinaciones auditivas indican cuales análogos funcionales pueden estar asociados con fenómenos psicopatológicos específicos, en oposición a la enfermedad subyacente. Cuando los sujetos normales imaginan a otra persona que habla, activan la corteza frontal inferior izquierda y la corteza temporal izquierda (McGuire et al., 1996). Los pacientes sin antecedentes de alucinaciones exhiben las mismas respuestas, pero los que tienen una fuerte historia de este síntoma muestran una reducción de la actividad en la corteza temporal izquierda, a pesar de la activación en la región frontal inferior izquierda de forma habitual (McGuire et al., 1995). Estas observaciones son una reminiscencia de la constatación de que pacientes esquizofrénicos con o sin alucinaciones varían en el patrón de correlaciones de la actividad de descanso en la región cingular frontal, anterior y las regiones temporales (Cleghorn et al., 1992; McGuire et al., 1993). En general esto sugiere que puede haber una ruptura de la relación normal entre la actividad en las cortezas frontal y temporal en la esquizofrenia. Esta es una idea atractiva, ya que estas regiones son las áreas más frecuentemente implicados en los estudios funcionales, anatómicos y neuropatológicos

Otros estudios recientes de imagen estructural han identificado reducciones generalizadas en el volumen de sustancia gris cortical (Harvey et al., 1993; Zipursky et al., 1993). Curiosamente, algunos datos neuroanatómicos indican que el número total de neuronas en la corteza en la esquizofrenia es normal (Pakkenberg, 1993; Akbarian et al., 1995), pero que su densidad aumenta (no así el de las células gliales) (Selemon et al., 1995). Una reducción en el grosor cortical por lo tanto podría reflejar una disminución en el volumen de los procesos neuronales, y por lo tanto, una disminución en el número de conexiones, más que el número de células nerviosas. Sin embargo, el hallazgo de la densidad neuronal mayor debe ser repetido, ya que estudios anteriores, aunque con menos equipos de cómputo sofisticado, describen la reducción de la densidad neuronal (Benes et al., 1986,1991). Además, la mayoría, aunque no todos (Breier et al., 1992), los estudios de imagen estructural que han examinado el volumen de sustancia blanca en la

esquizofrenia han permitido detectar diferencias significativas respecto a los controles (Suddath et al., 1990; Zipursky et al., 1993; Harvey et al., 1993; Wible et al., 1995). Sin embargo la mayoría de las pruebas de conectividad funcional en la esquizofrenia, vienen de un pequeño número de estudios de imagen funcional, y su aparente localización frontotemporal puede simplemente reflejar que hasta la fecha, la conectividad funcional ha sido examinada principalmente en el contexto de tareas cognitivas que se dedican a estas regiones en particular.

Un patrón constante de disfunción frontal que afectan a regiones cerebrales estrechamente relacionadas, tales como la corteza prefrontal dorsolateral, córtex cingulado anterior, la corteza prefrontal ventrolateral, la corteza parietal, estriado y regiones del cerebelo fueron encontrados en revisiones de estudios de imagen funcional en la esquizofrenia. Estos hallazgos incluyen agrandamiento ventricular (80% de los estudios revisados) aumento del tercer ventrículo (74% de los estudios revisados), anomalías en estructuras como la amígdala, hipocampo, giro hipocampal y regiones neocorticales del lóbulo temporal (giro superior temporal) (100 % de los estudios revisados). Cuando la sustancia gris y blanca del giro temporal superior fue estudiada, 67 % de los estudios reportaron anomalías. También existe evidencia moderada de anomalías del lóbulo frontal (59 % de los estudios revisados), particularmente sustancia gris prefrontal y de regiones orbitofrontales. Análogamente, existe evidencia moderada de anomalías del lóbulo temporal (60 % de los estudios revisados), particularmente en el lóbulo parietal inferior que incluye a los giros supramarginal y angular. Adicionalmente, hay evidencia fuerte a moderada de anomalías subcorticales (Ej. cavum septi pellucidi--92% de estudios revisados, ganglios basales--68% de estudios revisados, corpus callosum--63 % de los estudios revisados, y tálamo -42% de los estudios revisados), pero evidencia más equívoca de anomalías cerebelosas (31% de los estudios revisados) (Shenton et al., 2001).

La sincronización de tales anomalías no ha sido todavía determinada, aunque muchas son evidentes cuando un paciente se vuelve sintomático por primera vez, y se debiera considerar los cambios que van desarrollándose con el curso de la enfermedad. Como se habría mencionado en apartados precedentes la explicación más probable es que algunas anomalías cerebrales son derivadas originalmente del neurodesarrollo pero se revelan más tarde en el desarrollo, con el debut de la sintomatología. Se debe considerar la ocurrencia de factores adicionales, tales como el

estrés o la neurotoxicidad, que ocurren durante la adolescencia o adultez temprana y que son necesarias para el desarrollo de la esquizofrenia, y podrían estar asociadas con los cambios neurodegenerativos. Inicialmente, como varias regiones cerebrales diferentes están involucradas en la neuropatología de la esquizofrenia, nuevos modelos necesitan ser desarrollados y probados para explicar anomalías en los circuitos neuronales afectando regiones cerebrales no necesariamente cercanas estructuralmente, aunque primordialmente asociadas funcionalmente. Para lograr comprender el comportamiento funcional de las redes se ha hecho la apuesta de aplicar métodos de imagen funcional para investigar anomalías en la conectividad cerebral y tractos de fibras de sustancia blanca.

Este desafío aplicado al estudio de la conectividad cerebral se ha extendido a investigar la dinámica oscilatoria en la esquizofrenia a través del análisis de la complejidad de señales biológicas cuyos corolarios han sentado precedentes de resultados contradictorios. En este sentido existen estudios que han demostrado un patrón de mayor variabilidad de la actividad cerebral (recordemos la “disritmia”) que se asocia con un aumento en los valores de complejidad *LZ* (Li et al., 2008; Fernández et al., 2011). Sin embargo otros investigadores han concluido que los pacientes más jóvenes con esquizofrenia mostraban valores de complejidad más elevados que los controles de su misma edad, es decir mientras los controles cumplían esa “norma” de incrementar los valores *LZ* en función de la edad, los enfermos con esquizofrenia mostraban la tendencia opuesta. Por lo que los pacientes con esquizofrenia mostraban una pendiente negativa claramente significativa, idéntica a la que muestran los pacientes de Alzheimer.

#### 3.5.7. En el Trastorno obsesivo Compulsivo (*TOC*).

El trastorno obsesivo-compulsivo (*TOC*) es un desorden crónico, grave, muy prevalente y discapacitante que surge habitualmente durante la niñez o la adolescencia. Este síndrome clínico es un trastorno de ansiedad caracterizado según el *DSM IV-TR* por obsesiones o compulsiones recurrentes que se reconocen como excesivos o irracionales. Los síntomas provocan un malestar, llevan mucho tiempo o interfieren con el funcionamiento normal.

##### 3.5.7.1. Epidemiología.



Múltiples estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo demuestran de forma consistente una prevalencia promedio de la vida de 1 - 3% en adultos, con las estimaciones de prevalencia similares en adolescentes y niños. El reconocimiento de que el *TOC* era más común en la infancia de lo que se creía y los informes retrospectivos apuntan que aproximadamente el 80% de los pacientes adultos con *TOC* experimentan la aparición de los síntomas antes de los 18 años (Pauls, Alsobrook, Goodman, Rasmussen & Leckman, 1995). Su distribución por sexos es equitativa, exhibiendo ciertas diferencias en el inicio del trastorno según los sexos (Vallejo, 2006). Aunque habitualmente su inicio suele situarse en la adolescencia tardía, sobre todo en varones, y algo más tarde (alrededor de los 22 años) en mujeres, no es infrecuente su aparición en población infantil (Freeman, 1992). Dos terceras partes de los casos presentan la clínica antes de los 25 años y sólo el 15% una vez superado los 35 años.

### 3.5.7.2. Características Clínicas.

Se definen principalmente de acuerdo a lo señalado en los criterios diagnósticos del *DSM IV*.

Tabla 12. Criterios diagnósticos del DSM IV de Trastorno Obsesivo Compulsivo . American Psychiatric Association. Diagnostical and statistical manual of mental disorders. 4th Ed.

<p><b>Criterios para el diagnóstico de Trastorno Obsesivo Compulsivo</b></p> <p><b>A.</b> Se cumple para las obsesiones y las compulsiones:</p> <p><b>Las obsesiones se definen por 1, 2, 3 y 4:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos e inapropiados, y causan ansiedad o malestar significativos</li> <li>2. los pensamientos, impulsos o imágenes no se reducen a simples preocupaciones excesivas sobre problemas de la vida real</li> <li>3. la persona intenta ignorar o suprimir estos pensamientos, impulsos o imágenes, o bien intenta neutralizarlos mediante otros pensamientos o actos</li> <li>4. la persona reconoce que estos pensamientos, impulsos o imágenes obsesivos son el producto de su mente (y no vienen impuestos como en la inserción del pensamiento)</li> </ol> <p><b>Las compulsiones se definen por 1 y 2:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. comportamientos (p. ej., lavado de manos, puesta en orden de objetos, comprobaciones) o</li> </ol>
--

actos mentales (p. ej., rezar, contar o repetir palabras en silencio) de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión o con arreglo a ciertas reglas que debe seguir estrictamente

**2.** el objetivo de estos comportamientos u operaciones mentales es la prevención o reducción del malestar o la prevención de algún acontecimiento o situación negativos; sin embargo, estos comportamientos u operaciones mentales o bien no están conectados de forma realista con aquello que pretenden neutralizar o prevenir o bien resultan claramente excesivos

**B.** En algún momento del curso del trastorno la persona ha reconocido que estas obsesiones o compulsiones resultan excesivas o irracionales.

*Nota:* Este punto no es aplicable en los niños.

**C.** Las obsesiones o compulsiones provocan un malestar clínico significativo, representan una pérdida de tiempo (suponen más de 1 hora al día) o interfieren marcadamente con la rutina diaria del individuo, sus relaciones laborales (o académicas) o su vida social.

**D.** Si hay otro trastorno, el contenido de las obsesiones o compulsiones no se limita a él (p. ej., preocupaciones por la comida en un trastorno alimentario, arranque de cabellos en la tricotilomanía, inquietud por la propia apariencia en el trastorno dismórfico corporal, preocupación por las drogas en un trastorno por consumo de sustancias, preocupación por estar padeciendo una grave enfermedad en la hipocondría, preocupación por las necesidades o fantasías sexuales en una parafilia o sentimientos repetitivos de culpabilidad en el trastorno depresivo mayor).

**E.** El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas, fármacos) o de una enfermedad médica.

*Especificar si:*

Con poca conciencia de enfermedad: si, durante la mayor parte del tiempo del episodio actual, el individuo no reconoce que las obsesiones o compulsiones son excesivas o irracionales.

### 3.5.7.3. Fisiopatología.

En cuanto a la etiopatogenia se especula su carácter genético con tasas de concordancia en monocigóticos entre el 53 y el 87% y en dicigóticos entre el 22 y el 47%. Aunque los estudios de segregación no pueden probar la existencia de genes implicados en la transmisión, si que pueden demostrar patrones dentro de las familias que son congruentes con modelos simples de herencia. No obstante los resultados de todos los estudios aportaban evidencias de que la heredabilidad familiar tiene implícita una connotación genética, los modelos propuestos variaban entre los distintos estudios. Esto no es sorprendente si tenemos en cuenta lo heterogéneo de la clínica y la variabilidad de los patrones familiares. Es bastante probable que el *TOC* se trate de un trastorno de herencia poligénica, con la existencia de varios genes importantes para la

expresión del síndrome (Pauls, 2008). Recientemente se ha demostrado que hay al menos cuatro grupos de síntomas que comprometen el fenotipo del *TOC* y que parecen ser heredables (Summerfeldt et al., 1999; Stewart et al., 2007).

A pesar de la importancia del componente genético en el origen del *TOC*, el efecto de los genes puede depender además de la interacción entre ellos, con agentes ambientales, tanto biológicos como psicosociales. Entre los factores demográficos en los estudios realizados durante la infancia y adolescencia, los resultados apuntan a que los casos de *TOC* aumentan con la edad (Heyman et al., 2003; Maggini et al., 2001). Otros estudios realizados en adultos sin embargo, muestran que a medida que avanza la edad de los sujetos disminuyen tanto la sintomatología obsesiva-compulsiva como los casos de *TOC* (Crino et al., 2005; Maggini et al., 2001; Degonda et al., 1993). En la infancia sin embargo, los datos son más contradictorios, con estudios que apuntan en ambos sentidos (Zohar et al., 1992; Douglass et al., 1995; Zohar et al., 1997; Brynska et al., 2005). En cuanto a los factores ambientales estrictamente, no se ha encontrado una relación entre el *TOC* y la estación del año en el nacimiento, aunque factores como el orden de nacimiento y tamaño familiar fueron estudiados encontrándose que la aparición del *TOC* era desproporcionadamente alta en aquellos individuos que habían sido hijos únicos o primeros hermanos, hecho que se relacionó con diversos factores evolutivos como las expectativas de los progenitores o la inexperiencia paternal (Karno et al., 1988). Los antecedentes perinatales y su relación con el *TOC* fueron examinados para investigar si en el postparto se incrementa el riesgo de padecer *TOC*. Se comparó un grupo de mujeres que sufrieron abortos espontáneos y se constató la presencia de sintomatología obsesiva compulsiva respecto a controles (Janssen et al., 1996).

Los sistemas de neurotransmisión finalmente constituyen una base importante para definir la etiopatogenia del *TOC*. La relación entre el *TOC* y el sistema serotoninérgico es conocida desde el año 1977, cuando Yaryura-Tobias et al., (1977) formularon la hipótesis serotoninérgica del *TOC* basándose en los buenos resultados que se obtenían en los pacientes tratados con clomipramina. No obstante, esta hipótesis parece resultar insuficiente para explicar toda la etiopatogenia del trastorno. Y si se hace referencia a los marcadores bioquímicos periféricos serotoninérgicos, los resultados de los diversos estudios son contradictorios ya que se han encontrado diferencias en los

niveles plasmáticos de serotonina en un estudio u otro (Yaryura-Tobias et al., 1997; Flament et al., 1987; Hanna et al., 1991).

No obstante los datos arrojados en estudios de manipulación farmacológica no apoyan la hipótesis serotoninérgica del *TOC*. La *m*-clorofenilpiperzina (*m*-*CPP*), agonista serotoninérgico presináptico, produjo un empeoramiento de la clínica obsesiva en el 50-60% de los pacientes (Zohar et al., 1987; Hollander et al., 1988; McDougle et al., 1999) y un aplanamiento de las curvas de cortisol y prolactina, aunque existen estudios que contradicen estos resultados (Charney et al., 1988; Ho Pian et al., 1998) se ha verificado que tanto la administración de triptófano (Charney et al., 1988) como su deplección (Delgado et al., 1989) no se acompañan de cambios clínicos ni neurohormonales en el *TOC*, datos que en una replicación más reciente se obtuvo que aunque la *m*-*CPP* no mostraba un empeoramiento sintomático en pacientes con *TOC* libres de medicación, sí se observaba una repuesta disminuida de cortisol y prolactina, lo que indicaría una baja respuesta de los receptores serotoninérgicos en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

Los datos de los estudios realizados sobre la noradrenalina no apoyan la implicación de éste neurotransmisor en la etiopatogenia del *TOC*. La respuesta farmacológica a los antidepresivos de acción noradrenérgica como la nortriptilina (Thoren et al., 1980) a la desipramina (Insel et al., 1985; Leonard et al., 1991) o a la desmetilclomipramina (metabolito activo de la clomipramina con perfil noradrenérgico) es nula (Knesevich et al., 1982). El único dato a favor lo han presentado los estudios del receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico, que han reportado una mejoría clínica en los pacientes que han sido tratados con fármacos como la clonidina, que actúa como agonista del receptor (Hollander et al., 1988; Hollander & DeCaria. et al., 1991). Sin embargo, puede que la mejoría se debiera a que el receptor  $\alpha_2$  está relacionado con la vía serotoninérgica (Pallanti et al., 2004).

El sistema dopaminérgico ha ido adquiriendo más importancia en la fisiopatología del *TOC* gracias a los datos neurobiológicos y a los estudios farmacológicos humanos y animales. Se ha descrito la presencia de sintomatología obsesiva compulsiva en enfermedades neurológicas en las que existe una lesión de las vías dopaminérgicas como la Encefalitis de Von Economo o el Sd. De Gilles de la Tourette (Vallejo, 2006).

En modelos animales al administrar agentes dopaminérgicos (bromocriptina o anfetaminas) se ha observado que se producen estereotipias y conductas repetitivas que podrían asemejarse a una parte de la sintomatología que presentan los individuos con *TOC* (Goodman et al., 1990; Creese et al., 1974).

Mediante manipulación genética se ha caracterizado en un grupo de neuronas que expresan el receptor de la dopamina DRD-1 en regiones de la amígdala y en áreas corticales que se proyectan a la corteza orbitofrontal y el núcleo estriado. Se observó que el aumento de la actividad de estas neuronas (que inducen la neurotransmisión glutamatérgica eferente al núcleo estriado) se siguió de la aparición de conductas similares al síndrome de Tourette/*TOC* como saltos repetidos, acicalamiento persistente, episodios de repetición o perseverancia de conductas normales (Nordstrom et al., 2002; McGrath et al., 1999).

Datos neuroendocrinos no arrojan diferencias en la determinación de la respuesta de la hormona del crecimiento a la estimulación con apomorfina en pacientes con *TOC* en comparación con controles (Pitchot et al., 1996).

Posteriormente, el grupo de Brambilla realizó un trabajo similar pero en esta ocasión estudiando el cortisol, observándose una respuesta aplanada (Brambilla et al., 1997).

La existencia de diferencias entre ambos estudios sugiere la presencia de cierta heterogeneidad en las funciones del sistema dopaminérgico en el *TOC*, y que si bien la neurotransmisión dopaminérgica está alterada en regiones del cerebro relacionadas con la patología obsesivo-compulsiva, es normal en otras regiones del cerebro (Brambilla et al., 2000). La asociación del *TOC* a una hiperactividad glutamatérgica, es posiblemente derivada de alteraciones funcionales del transportador de glutamato *EAAC-1* Carlsson., (2000) que se ha demostrado mediante un aumento de los niveles de glutamato en el *LCR* de los pacientes con *TOC* respecto al de controles sanos (Chakrabarty et al., 2005) y en la relación entre la actividad metabólica de las neuronas y la transmisión glutamatérgica (Sibson et al., 2005; Shen, 1999). En estudios mediante *PET* en pacientes *TOC* se ha objetivado un aumento del consumo de glucosa (Swedo et al., 1989; Baxter et al., 1988) de lo que se podría inferir la existencia de una hiperactividad glutamatérgica en el *TOC*. También se ha realizado mediciones por espectroscopia, observándose mayores concentraciones de glutamato en el córtex orbitofrontal (Whiteside et al., 2006) y en el estriado (Rosenberg et al., 2000), y menores en el córtex

cingulado anterior (Rosenberg et al., 2004; Yucel et al., 2008). Sin embargo las concentraciones de glutamato en el núcleo caudado de pacientes con *TOC* disminuyen hasta los niveles encontrados en controles sanos después de 12 semanas de tratamiento con ISRS, observándose también una disminución de la clínica del trastorno. Así pues, la actividad antiobsesiva de los ISRS podría estar en relación a la capacidad de estos fármacos de modular los niveles de glutamato (Rosenberg et al., 2000).

Los recientes avances en la neuroinmunología han permitido estudiar la acción de las citoquinas que resulta especialmente interesante ya que se sabe que estos polipeptidos juegan un papel fundamental en la medicación de respuesta inflamatorias e inmunitarias que afectan al cerebro. Se han asociado las citoquinas en la patogénesis de diversos trastornos psiquiátricos (Kronfol et al., 2000) entre los cuales el *TOC* de aparición en adultos arrojó resultados inconcluyentes. La participación del sistema inmunitario en la etiopatogenia del *TOC* ha sido sugerida debido a la alta presencia de sintomatología obsesiva compulsiva en pacientes con corea de Sydenham (Swedo et al., 1989). La infección por estreptococos  $\beta$  Hemolíticos produce fiebre reumática, presentando entre el 10-30% de estos pacientes corea de Sydenham, trastorno neurológico originado por la respuesta autoinmunitaria que genera anticuerpos anti ganglios basales, causando lesiones que generan sintomatología obsesiva compulsiva.

#### 3.5.7.4. Circuitos neuroanatómicos implicados en el *TOC*.

Se podría argumentar que los primeros indicios que el *TOC* se asocia con alteraciones en circuitos específicos proviene de la observación realizada en los pacientes con Parkinsonismo resultante de la encefalitis de Von Economo, que desarrollaron consecuentemente síntomas obsesivos compulsivos cuando las lesiones a nivel del estriado estuvieron presentes (Cheyette et al., 1995). Este mismo espectro sintomático ha sido examinado en pacientes con el síndrome de Tourette (Como P.G. et al., 1995), y en pacientes con lesiones cerebrales focales. Hallazgos, como la mejoría sintomática que han experimentado los pacientes al ser interrumpidas las vías frontales-subcorticales mediante intervenciones quirúrgicas y la tendencia de los estudios de neuroimagen a realizar determinaciones volumétricas, estudios en reposo, provocación de síntomas, pruebas cognitivas y estudios de ligando. Todos constituyen la constelación de datos que dan origen a la teoría neurobiológica predominante del *TOC*,

que sugiere la presencia de anomalías en los circuitos frontales-subcorticales en la etiopatogenia del trastorno, a expensas de la hiperactividad descrita en algunas áreas cerebrales.

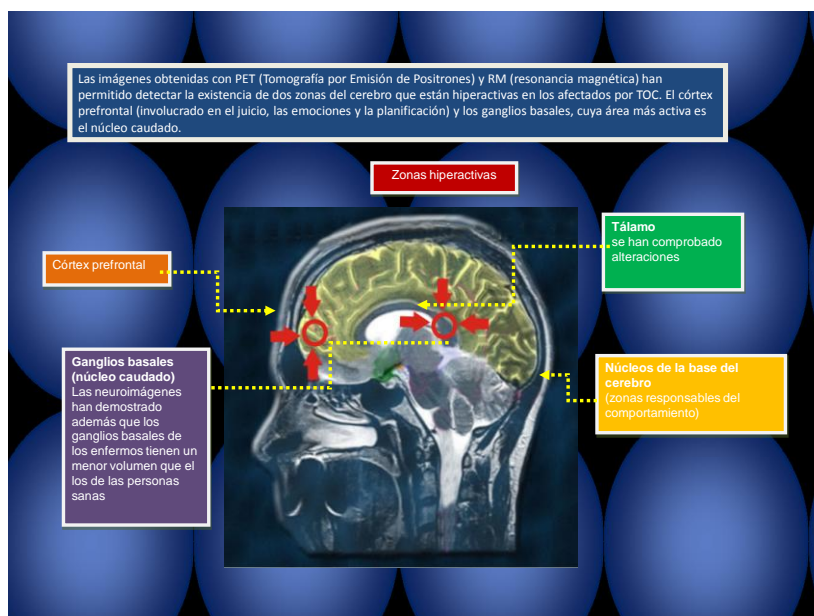


Figura 38. Áreas cerebrales que exhiben hiperactivación en el *TOC*.

Algunos resultados en estudios de neuroimagen se han exhibido en ausencia de elaboración de modelos que puedan explicar la relación existente entre la sintomatología del *TOC* y la disfunción de las áreas implicadas. En el intento de dar un esclarecimiento a la neurobiología del trastorno, se ha planteado un modelo de disfunción ejecutiva, que propone que la principal disfunción se produce en el control de los impulsos y la inhibición de conductas (Rapoport 1991; Rauch et al., 1994), que resultarían adaptativas a una situación particular, fenómeno que se denomina perseverancia. Rapoport adjudica un rol fundamental a las funciones de los ganglios de la base en el cerebro, estas estructuras contienen un repertorio de patrones fijos de acción característicos de la especie y que poseen significación adaptativa como comportamientos de autoprotección. Además, se organizan en un sistema de integración de estímulos sensoriales. Según este autor, en los sujetos sanos ante unos estímulos determinados (como por ejemplo la existencia de suciedad en las manos), se desencadena un determinado patrón (lavarse las manos), de modo que una vez cumplido su objetivo, el sujeto recibe las señales sensoriales apropiadas (las manos están limpias) y se inhibe esta conducta. Este hecho implica la participación de diversas regiones

cerebrales: las áreas corticales controlarían el inicio, mantenimiento y la inhibición de un determinado patrón de comportamiento, a través de la estimulación sensorial que envían al estriado. En los sujetos con *TOC* este sistema no funcionaría adecuadamente. Estos patrones de comportamiento se desencadenarían ante estímulos que el sujeto percibiría como peligrosos, aunque no lo fueran, y sería más difícil interrumpirlos una vez ya se han iniciado. El individuo se convierte en un ‘escéptico’: no confía en sus datos sensoriales ni puede refutar la obsesión a través de la lógica. Baxter y colaboradores sugieren que las conexiones entre los ganglios basales y el área orbital frontal regulan estos patrones fijos de comportamiento (Baxter et al., 1992). La hiperactividad de los ganglios basales originaría la aparición de las conductas repetitivas, las compulsiones. Por otro lado, la hiperactividad del córtex orbito frontal, exacerbaría las funciones de estas áreas cerebrales, provocando algunos de los síntomas típicos del *TOC*, como la rigidez cognitiva, el aumento de la preocupación y los sentimientos de culpa que acompañan a las obsesiones. Efectivamente, los pacientes con *TOC* muestran dificultad para flexibilizar comportamientos y cambiarlos. Esto se uniría con un difícil control de las interferencias de estímulos poco relevantes, para dar lugar a la aparición repetitiva e incontrolable de un mismo comportamiento (McGuire et al., 1994).

El segundo modelo de control, en el que la disfunción puede ser la incapacidad para regular los comportamientos socialmente adecuados se basa en que este trastorno es causado por un daño en áreas de la corteza orbitofrontal, corteza medial y asociados (Saxena et al., 1998). El córtex orbitofrontal está involucrado en la modulación social de conductas adecuadas. Cuando su funcionamiento se vea afectado, el paciente puede mostrar falta de tacto, mostrarse impulsivo o desinhibido conductualmente. Sin embargo cuando la corteza medial se ve afectada en sus funciones un individuo puede manifestar déficit de motivación, enfocándose en un aspecto de su entorno e ignorando todos los demás, además de la persistencia de función en esta área (Cummings, 1993). En el *TOC*, la disfunción en estas áreas puede ser la base de la naturaleza de las obsesiones, que típicamente se enfocan sobre temas de peligro, la sexualidad o la limpieza, y la persistencia de las obsesiones llevan a las compulsiones.

El modelo neuroanatómico más ampliamente consensuado propone la participación de una vía directa: corteza-estriado-tálamo y una indirecta (Alexander et al., 1986). La vía directa se extiende desde la corteza frontal que conduce una señal



glutamatérgica excitatoria que se proyecta al núcleo estriado (N. caudado), que enviaría una señal *GABA*-érgica (inhibitoria) a la parte interna del globo pálido/sustancia negra (complejo parte reticulada) que produciría una reducción de la inhibición (y por lo tanto una desinhibición) del tálamo, que tendría como consecuencia la excitación de la corteza prefrontal. Al desinhibir al tálamo activan el sistema en un circuito auto reverberante de *feedback* positivo permanente. La vía indirecta se proyecta desde la corteza frontal que activa el receptor *D2* del estriado. El núcleo estriado enviaría una señal inhibitoria a los ganglios basales que actúa en primer lugar sobre la parte central del globo pálido y éste a su vez, sobre el núcleo subtalámico. Hay que precisar que gran parte del *input* que recibe el núcleo subtalámico no proviene del estriado, sino directamente del córtex frontal y va a parar al sistema indirecto de control de los ganglios basales. Posteriormente, el núcleo subtalámico envía una señal excitatoria a la parte interna del globo pálido/sustancia negra, desde donde ‘engancha’ a la vía común al tálamo y de vuelta al córtex frontal. El resultado es una inhibición aumentada del tálamo y una excitación disminuida de la corteza prefrontal.

La existencia de un desequilibrio entre ambas vías propiciaría la aparición de la sintomatología del *TOC*, con un sistema frontoestriado ventral hiperactivado y dorsal inhibido. De este modo, un exceso de activación en el circuito frontoestriado directo en relación con el indirecto, daría lugar a una hiperactivación de la corteza orbitofrontal, el núcleo estriado ventral y el tálamo medial-dorsal. La hiperactividad de la vía talamocortical originaría una ideación inapropiada para temática de contenido obsesivo como la higiene, obligando al sujeto con *TOC* a responder con comportamientos rituales y haciéndole muy difícil cambiar el sentido de su conducta hacia comportamientos más adaptativos. Las conexiones directas darían como resultado una retroalimentación positiva autorreforzadora, contribuyendo al establecimiento de las conductas. Por otro lado, las conexiones indirectas darían una retroalimentación negativa, que permitiría la inhibición y cambio de conductas (Saxena & Rauch, 2000). Este modelo justificaría la participación de la serotonina en la génesis del trastorno, de la que se sabe tiene un efecto inhibitorio sobre la dopamina y al ser aumentada en el *LCR* (mediante *ISRS*) produce una mejoría de los síntomas *TOC*. Se propone que el fallo del sistema serotoninérgico da lugar a una compensación disminuida de la influencia dopaminérgica sobre los circuitos frontoestriados (Vallejo, 2006). Los estudios sobre distribución topográfica de los receptores de dopamina *D1* y *D2* en el cerebro humano afirman que

la expresión del receptor *D1* es prominente en la corteza prefrontal ventromedial (en relación con la dorsolateral) y el núcleo estriado central (en relación con el dorsal) (Hurd et al., 2001). Esta distribución diferente de los receptores dopaminérgicos implicaría una influencia *D1* más fuerte sobre la vía directa del circuito frontoestriado ventromedial, y una influencia *D2* más fuerte sobre la vía indirecta del circuito frontoestriado dorsolateral, lo que da lugar a un sistema frontoestriado ventral hiperactivado y dorsal inhibido. Efectivamente, los estudios de neuroimagen funcional en el *TOC*, muestran un aumento de la activación de las regiones límbica y frontoestriada ventral en reposo y en respuesta a información relevante sobre la enfermedad y una respuesta disminuida de las regiones frontoestriadas dorsales durante un funcionamiento excesivo (van den Heuvel & Remijnse et al., 2009; van den Heuvel & Veltman et al., 2005). Esta relación entre los circuitos neuronales que actúan uniendo la corteza, el estriado y el tálamo se encuentran explicadas a través de una hipótesis que integra los distintos circuitos y enuncia que el mecanismo patogénico primario es una disregulación de los ganglios de la base y el circuito estriatal límbico que actúan junto con determinadas regiones de la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada anterior (Shah et al., 2008). Este modelo tendría los tres siguientes componentes:

- 1º) Un circuito de retroalimentación positiva desde la corteza orbital y prefrontal hacia el tálamo a través de la limbo anterior de la cápsula interna. Esta vía cortico-talámica es excitatoria y bidireccional (*C-TLOOP*).
- 2º) Un circuito que une la corteza orbitofrontal, núcleo caudado, globus pallidus y el tálamo, conocido como el circuito *CSTC* (*córtexstriatum-thalamus-córtex*). El resultado final de este circuito es inhibitorio y se piensa que funciona como contrapeso al circuito de retroalimentación positiva. Esta vía inhibitoria recibe además proyecciones serotoninérgicas desde el tronco del encéfalo hacia el estriado.
- 3º) El tercer componente une elementos del sistema límbico (hipocampo, cuerpos mamilares y el fórnix) con el tálamo y el cortex cingulado anterior (*ACC*). Se cree que estas conexiones contribuyen a originar el componente ansioso-afectivo de la clínica del *TOC*.

Teniendo en consideración los elementos propuestos por este modelo, se plantea que síntomas del *TOC* aparecerían al existir una retroalimentación positiva anormal en el circuito orbito-fronto-talámico, que sería modulado o contrarrestado de forma

inadecuada por el circuito *CSTC*. La sintomatología *TOC* aparecería bien cuando el circuito *CSTC* estuviera anormalmente disminuido (produciendo una inhibición demasiado débil), o bien cuando el circuito orbito-fronto-talámico tuviera una actividad anormalmente elevada (resultando una excitación excesiva).

#### 3.5.7.5. Métodos de Estudios.

La utilización sistemática de técnicas de neuroimagen, y especialmente las técnicas de neuroimagen funcional, han permitido profundizar en el conocimiento de la implicación de las distintas regiones del *SNC* en la etiopatogenia del *TOC*, la existencia de distintos subtipos del trastorno e incluso en el estudio de las respuestas al tratamiento. Las diferentes áreas y sistemas cerebrales involucrados en la aparición de los síntomas obsesivo-compulsivos dicen mucho acerca de la complejidad y heterogeneidad de este trastorno. Mataix- Cols et al., (2005) en una revisión sobre los avances en neuroimagen y neuropsicología del *TOC*, resumen los hallazgos de neuroimagen estructural a anomalías volumétricas en el estriado (y otras estructuras), mientras que con técnicas de neuroimagen funcional se ha descrito una hiperactividad del circuito corticoestriadotalámico (que incluiría el córtex orbitofrontal y el núcleo caudado). Según estos autores, existiría un estriado disfuncional que secundariamente produciría cambios en otras estructuras.

En las décadas precedentes haciendo una apuesta a los estudios de imagen con resonancia magnética (*RM*) se han obtenido resultados inconsistentes al comparar los volúmenes de las distintas estructuras cerebrales entre pacientes y controles. En un metanálisis realizado por Rotge et al., (2009) advirtieron que 15 regiones cerebrales fueron mencionadas en al menos 3 estudios: volumen cerebral total, volumen intracraneal, materia gris, corteza pre frontal, cortezas cingulada anterior derecha e izquierda, corteza orbito frontales derecha e izquierda, tálamo derecho e izquierdo, putamen derecho e izquierdo, y del núcleo caudado total, derecho e izquierdo. Este análisis aporta una evaluación cuantitativa de las alteraciones volumétricas en *TOC* mediante el estudio de 14 estudios con resonancia magnética. Los resultados sugieren la existencia de un volumen disminuido tanto para el cortex cingulado anterior como para el cortex orbitofrontal, así como un aumento de volumen del tálamo en pacientes *TOC* respecto a controles sanos, lo que indicaría que el circuito talamocortical juega un papel

principal en la fisiopatología del *TOC*. Además realizaron una meta-regresión a cada metanálisis, encontrando como dato significativo una relación entre la gravedad de la puntuación en el *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS)* para obsesiones, el tamaño del tálamo izquierdo y la duración de la enfermedad.

Respecto a los estudios con neuroimagen funcional (Friedlander & Desrocher, 2006) realizaron una revisión de los trabajos que han utilizado *PET* o *SPECT* para estudiar a pacientes con *TOC* en reposo y encontraron que los pacientes obsesivos, en comparación con los controles, presentaban un metabolismo aumentado en el córtex orbitofrontal, el estriado y el tálamo. También encontraron otras regiones implicadas, como el córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal dorsolateral aunque con menos evidencia. En relación a estas técnicas (Whiteside et al., 2004) llevaron a cabo un metanálisis concluyendo que el aumento del flujo sanguíneo y metabolismo cerebral en el córtex orbitofrontal y en la cabeza del caudado en pacientes con *TOC* en comparación con los controles, es el dato que acumula más evidencia. No obstante, todos los resultados de estos estudios han de tomarse con precaución ya que en ninguno existe un adecuado control experimental sobre el estado mental de los pacientes al ser examinados (Mitterschiffthaler et al., 2006). Para subsanar este hecho se realizan estudios de provocación de síntomas, lográndose de este modo un adecuado control experimental. En el caso del *TOC* se han recurrido a diversos procedimientos tales como someter a los pacientes a técnicas de desensibilización cognitiva relacionados con sus obsesiones, comparándose posteriormente las respuestas de los pacientes con las de sujetos controles.

Los estudios mas recientes confirman los hallazgos del incremento de activación en el córtex orbitofrontal, córtex cingulado, estriado y tálamo. Además, aunque de forma menos consistente, sugieren la implicación del córtex prefrontal lateral, la amígdala y la ínsula (Saxena & Rauch, 2000; Remijnse et al., 2009). El primer trabajo experimental con *RMf* en el *TOC* es el de Levine et al., (1998), quienes emplearon una tarea de fluencia verbal para estudiar la ejecución en un grupo de esquizofrénicos con diferentes grados de síntomas obsesivos, medidos éstos a través del *Y-BOCS*. Los resultados mostraron una mayor activación en el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo, relacionándose la gravedad de los síntomas de forma inversamente proporcional a la activación de esta área. Estos resultados son concordantes con otros trabajos en los que se observó una relación entre los síntomas obsesivos en la

esquizofrenia y la mayor actividad neurofisiológica asociada al córtex prefrontal (Pena-Garijo et al., 2010).

Pujol et al., (1999) estudiaron la actividad del lóbulo frontal durante una tarea de generación de palabras en un grupo de 20 pacientes *TOC* y lo compararon con un mismo número de controles. Describieron que los sujetos obsesivos mostraron una mayor actividad cerebral durante la tarea y una supresión defectuosa de la activación durante el período de descanso posterior, afirmando que ambas activaciones anormales se correlacionaban directamente con la gravedad de la sintomatología, medida a través de la *Y-BOCS*.

Maltby et al., (1999), estudiaron la activación en áreas relacionadas con el control ejecutivo y la inhibición de la acción (córtex prefrontal, cíngulo anterior, y otras áreas del circuito frontoestriado: corteza orbitofrontal lateral, caudado y tálamo) en una muestra de 14 sujetos con *TOC*, comparada con el grupo control. Para ello emplearon una tarea *go/no-go*, y observaron una mayor activación en estas regiones en los pacientes *TOC* frente a los controles. Por su parte, el equipo de Nakao et al., (2005), también encontró implicado al córtex prefrontal. Este estudio resulta especialmente interesante porque utilizó un paradigma complejo en el que comparan varias condiciones experimentales y la aplicación de un tratamiento (farmacológico o terapia de conducta). De este modo, estudiaron un grupo de pacientes tratados con tratamiento farmacológico (fluvoxamina) frente a un grupo tratado con terapia de conducta durante 12 semanas. Emplearon dos tareas experimentales, una de control cognitivo (la versión china del test de Stroop) y otra de provocación de síntomas. Tras la administración de los tratamientos y la consecuente mejoría sintomática, al aplicar la técnica de la provocación de síntomas se producía una menor activación del córtex orbitofrontal, del prefrontal dorsolateral y del cíngulo anterior. Por su parte, al aplicar el test de Stroop, se produjo un aumento en la activación de la corteza parietal y del cerebelo. Estos resultados les permitieron afirmar que la mejoría clínica, con ambos tratamientos, disminuye la hiperactividad del lóbulo frontal, que se relaciona con la aparición de síntomas, y aumenta la actividad del cerebro posterior relacionada con tareas de control de la acción.

Varios trabajos han apuntado una posible hipoactividad de la corteza cíngula anterior en los pacientes con *TOC*. Así, Van der Wee et al., (2003) realizaron un estudio con pacientes sin medicación y un grupo de controles sanos, en la que examinaron el

rendimiento en una tarea de memoria de trabajo espacial. Los pacientes *TOC* únicamente presentaron peor rendimiento que los controles en los niveles más altos de ejecución de la tarea, mostrando activación en las mismas regiones cerebrales que los controles. Sin embargo, la región del córtex cingulado anterior presentó una mayor activación en todos los niveles de la tarea en los pacientes *TOC* respecto a los controles. Estos datos no son suficientes para afirmar que exista un déficit específico en la memoria de trabajo espacial en los pacientes *TOC*, aunque podrían sugerir la existencia de un patrón de actuación anormal secundario a una disfunción ejecutiva de forma similar al trabajo anteriormente mencionado de Nakao et al., (2005). Sin embargo, a pesar de los resultados de estos trabajos, también existen grupos que al estudiar la corteza cingulada anterior en los pacientes con *TOC* encontraron resultados diferentes. Así existe el precedente de que Maltby et al., (2005), encontraron una mayor activación del cíngulo anterior al efectuar una tarea de *go/no-go* en pacientes con *TOC*, así como en otras regiones incluidas en el circuito frontoestriadotalámico. De otro modo Fitzgerald et al., (2005), confeccionaron una tarea sencilla para provocar errores, pero no síntomas obsesivos, y la aplicaron en un grupo de pacientes obsesivos ( $n = 8$ ) y en un grupo de control ( $n = 7$ ). Tanto el grupo de controles como el de pacientes mostraron activación del córtex cingulado anterior durante la comisión de errores, aunque los obsesivos mostraron una mayor activación de esta área, siendo además ésta proporcional a la gravedad de los síntomas. Otro trabajo que relaciona al cíngulo en la etiopatogenia del *TOC* lo llevaron a cabo Viard et al., (2005), quienes encontraron una mayor activación del córtex cingulado anterior y del parietal derecho en un grupo de 12 pacientes adolescentes con *TOC* de inicio en la infancia en comparación con un grupo de 14 controles sanos al llevar a cabo una tarea de discriminación de estímulos visuales repetidos (control cognitivo).

Los Ganglios de la base también se han visto relacionados con la etiopatogenia del *TOC* en varios trabajos. Sin embargo, como ya se ha mencionado, la forma en la que se ve implicada está poco clara al ser contradictorios los resultados obtenidos. Las investigaciones del grupo de Nakao et al., (2005), apuntan hacia una menor activación del caudado durante la ejecución de tareas como el test de Stroop, mientras que los trabajos de Maltby et al., (2005), encontraron una mayor actividad del caudado durante la realización de tareas de alta conflictividad cognitiva (tarea de *go/no-go*) y las revisiones de Rauch et al., (1997), aportan datos que apoyan la existencia de un fallo en

el estriado derecho y una disociación espacial del foco de activación del putamen y el caudado.

También se han encontrado datos significativos en los familiares de los pacientes. El equipo de Menzies et al., (2007), estudiaron las diferencias en ejecución en pacientes con *TOC* y familiares de primer grado mediante una tarea de inhibición de respuesta (*stop-signal task*) con respecto a un grupo normal. Los datos obtenidos mostraron que el déficit conductual en la tarea de *stop-signal* ocurría de forma predominante tanto en pacientes como en familiares y estaba asociada con una reducción en la sustancia gris de las regiones orbitofrontal y frontal inferior derecha, frente a un incremento en la sustancia gris del cíngulo, el parietal y el estriado. La existencia de variaciones anatómicas en los sistemas cerebrales relacionados con el control inhibitorio motor podría representar un marcador genético de riesgo para desarrollar un *TOC*. De ser así, este sería la primera evidencia de un endofenotipo neurocognitivo del *TOC*.

Estudios con *EEG* y *MEG* en el trastorno obsesivo compulsivo son de reciente aplicación. Insel y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el que incluyeron a 18 pacientes con *TOC* libres de trastornos afectivos (Insel et al., 1983). Encontraron un aumento no específico de ondas theta en 5 pacientes, siendo el resto del análisis encefalográfico normal en estos pacientes y totalmente normal en otros 11 participantes. Dos de los pacientes mostraban un EEG que se podía considerar anormal, uno de ellos con salvas de actividad rítmica theta en el hemisferio izquierdo.

Un estudio posterior llevado a cabo por Kuskowski et al., (1993), realizaron registros *EEG* de pacientes con *TOC* sin medicar, controlados con sujetos de la misma edad. Encontraron en los pacientes con *TOC* una disminución de la señal de los rangos delta y beta en el lóbulo frontal y en hemisferio izquierdo. Además, en los pacientes con *TOC* se observó una asimetría interhemisférica importante, con una hipoactividad del hemisferio derecho severa. Las medidas estandarizadas de la asimetría hemisférica en el rango de beta 2 permitieron predecir con bastante fiabilidad si se trataba de un individuo del grupo control o de pacientes con *TOC* y guardaban relación con las peores puntuaciones de los pacientes en las tareas visuoespaciales y mejores en las de memoria verbal (Kuskowski et al., 1993; Christensen et al., 1992).

McCarthy y colaboradores estudiaron a 10 pacientes que cumplían criterios de *TOC* (DSM-III) y los compararon con dos grupos control libres de clínica de *TOC*, uno

formado por pacientes con importante sintomatología ansiosa y otro sin ella (McCarthy et al., 1995). Observaron en los pacientes con *TOC* elevaciones en los rangos theta, alpha y beta en regiones frontales derechas y reducciones en beta en las regiones frontales izquierdas, especialmente para clínica más obsesiva (las acciones mentales llevadas a cabo internamente más que para las que tenían manifestaciones externas).

El grupo de Molina y colaboradores analizó una muestra de pacientes *TOC* con *EEG* y con *SPECT* (Baxter et al., 1988; Molina et al., 1995). Encontraron un aumento global de la señal del EEG, así como de la de beta y theta, junto con el aumento de la perfusión en regiones frontales. La señal delta también se encontraba aumentada en la región temporal derecha y frontal, junto con un aumento en los ganglios basales. Se concluyó que el aumento global de la señal *EEG* podría reflejar el elevado metabolismo de glucosa encontrado en pacientes *TOC* al ser medido con PET (Baxter et al., 1988; Baxter et al., 1992). Así mismo, el hallazgo del aumento en la perfusión del hemisferio derecho y el aumento de la señal delta derecha podría reflejar algún tipo de hiperactividad patológica en las regiones frontal derecha y cingulada. Si fuera así, se establecería una unión entre las regiones límbicas del lóbulo frontal y la corteza cingulada anterior en la patogenia del *TOC* (McGuire et al., 1994; Rauch et al., 1994).

Se han realizado varios estudios en los que se ha examinado a pacientes con *TOC* con un electroencefalograma cuantitativo topográfico (*qEEG*). Mientras en el *EEG* se identifica la forma de la onda, en el *qEEG* las observaciones se comparan con una base de datos de una población control sana o con los perfiles *qEEG* característicos de algún trastorno conocido. Se recogen las señales analógicas y se procesan digitalmente en visualizaciones topográficas coloreadas.

Un estudio realizado por Pogarell y cols con *qEEG* encontró un aumento de la señal delta, pero una menor alpha/beta en las regiones frontales de pacientes *TOC* (Pogarell et al., 2006). Estas medidas se correlacionaron positivamente con las puntuaciones de la *YBOCS* referentes a las obsesiones, y negativamente con las medidas que reflejaban las compulsiones.

En un trabajo posterior de Sherlin y cols en el que utilizaron *qEEG* y tomografía electromagnética del cerebro de baja resolución (de su sigla en inglés *LORETA –Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography*) midieron la actividad en pacientes *TOC* y controles pareados por edad, localizando un exceso de actividad en el giro del



cingulado y en las localizaciones adyacentes a la región parietooccipital (Sherlin et al., 2005).

La actividad frontal alpha ha sido estudiada en un estudio mediante qEEG en el que se exponía a los pacientes a estímulos reales e imaginarios (Simpson et al., 2000). Los pacientes cumplían criterios *DSM-IV* con una media de la *Y-BOCS* de 24,5. La mitad de los pacientes no tomaban medicación y la otra mitad tomaba fluoxetina. Como era de esperar, los síntomas *TOC* aumentaban con los estímulos tanto reales como imaginarios, si bien más intensamente con los primeros. De forma concomitante con este aumento de los síntomas, se encontró un cambio significativo de la señal alpha desde la región anterior hacia la posterior, reflejando un cambio de la activación cerebral de las regiones posteriores a anteriores. Este hallazgo es consistente con los estudios de imagen que describen un aumento de la actividad frontal durante la provocación de síntomas en el *TOC* (Rauch et al., 1994).

Locatelli et al., (1996) encontraron registros anormales en las regiones temporales en pacientes con *TOC* severo (medido por *Y-BOCS*) y observaron en reposo un aumento de delta-1 y un descenso de alpha-2 en comparación con los controles. Además, la actividad temporal fue medida mediante *EEG* mientras se realizaba estimulación olfatoria encontrándose diferencias entre los pacientes y los controles en las frecuencias beta más lentas: los controles mostraron un aumento de la señal tras la estimulación mientras que los pacientes con *TOC* no mostraron ninguna modificación o incluso un descenso (siendo importante resaltar que los pacientes no presentaban dificultades en la detección o discriminación de la señal olorosa).

En un estudio de Karadag y colaboradores encontraron un descenso de la actividad alpha y beta en la región frontotemporal (Karadag et al., 2003). Se encontró un aumento de la actividad theta en la región frontotemporal y aumento de la actividad delta en la región frontal.

Finalmente, en un trabajo realizado por Tot et al., (2002) con qEEG encontraron que la hiperventilación se asoció con descenso en la actividad alpha, predominantemente en la región frontotemporal izquierda, así como descenso de las frecuencias beta y aumento de las delta y theta. En este estudio, la severidad de la disfunción frontotemporal se correlacionó con la severidad de la clínica *TOC*.

En el 2004 investigaciones del equipo de Amo et al., (2004) registraron actividad paroxística rítmica de baja amplitud y los picos intermitentes aislados y ondas

agudas en la región fronto-temporal. La actividad paroxística *MEG* registrada en estos dos pacientes con *TOC*, pueden representar una disfunción fronto-córtico-límbico no relacionadas con la terapia con ISRS y muy probablemente relacionado con una disfunción de la red corticoestriatal, sin embargo se debe considerar que estos resultados son absolutamente preliminares aunque promueve la idea de que la actividad paroxística *MEG* en este trastorno podría considerarse un marcador biológico desde el punto de vista diagnóstico cuya utilidad se extendería a clasificar la gravedad de la enfermedad.

Ciesielskiet al, (2005) examinaron los patrones espacio-temporales de señales *MEG* en pacientes con *TOC* durante la codificación, retención y recuperación, mediante la instrumentalización del “delayed matching sample test”, en su sigla en inglés (*DMST*) en tareas de memoria. Cuatro pacientes con *TOC* y cuatro sujetos de control constituyeron el estudio. Tres pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos DSM-III-R para el *TOC* y uno debajo del umbral para el diagnóstico completo en el momento de la prueba. Los sujetos en estudio estaban libres de enfermedades neurológicas, psiquiátricas o somáticas. La hipótesis en cuestión era si los mecanismos de aumento de excitabilidad cortical anormal, frecuentes en el *TOC*, se refieren a una desinhibición cortical general y no selectiva sobre el procesamiento de los estímulos o, a un mecanismo compensatorio de mayor inhibición que requiere esfuerzo de control. Los resultados arrojan un aumento del patrón de activación *MEG* en los pacientes con *TOC* que se hace específica durante la fase de codificación en que la activación ha mejorado en la región de la ínsula anterior y reducida en la parte posterior-inferior corteza parietal. Durante la retención, la activación se redujo en el occipital, parietal, surco superior temporal y corteza prefrontal dorsolateral (*BA 6/8/9*). Y se ha encontrado un aumento significativo de activación durante la recuperación en la ínsula anterior derecha que se extiende hacia la región orbitaria derecha y surco temporal superior, junto con una reducción de la activación en la corteza parietal izquierda. La precisión en el rendimiento es elevado en el *TOC* y comparables a los controles, aunque el tiempo de reacción (*TR*) se encontraba prolongado. Los resultados son consistentes con las hipótesis de un mecanismo de compensación de control inhibitorio forzado. Este mecanismo puede ser un importante contribuyente a la mayor la activación cortical durante la codificación y, en particular, la recuperación de la tarea *DMST* en pacientes que padecen *TOC*. Los resultados no apoyan el concepto de un mecanismo de memoria defectuosa de trabajo en sí en el *TOC*.

Amo et al., (2006) en otro estudio describieron una actividad rítmica fronto temporal registrada con magnetoencefalografía en 2 pacientes obsesivos que cumplían criterios diagnósticos (*CIE-10* y los criterios del *DSM-IV*) y que fueron calificados según el *YBOCS*. No habían recibido previamente tratamiento farmacológico con drogas psicotrópicas, y durante el estudio se realizaron grabaciones simultáneas magnetoencefalográficas *MEG* y *EEG*. La localización de la actividad agrupa el cortex cingulado y las áreas frontales. Los investigadores concluyeron que estos hallazgos magnetoencefalográficos estaban relacionados con la enfermedad en si, más que representando un efecto farmacológico de los *ISRS*.

En otra investigación con *MEG* realizada por Maihöfner et al, (2007) se registró la actividad de diez pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo, frente a diez sujetos de control sanos. Resultó que la actividad rápida *MEG* fue significativamente más elevada en los pacientes con *TOC*. La máxima densidad de dipolo se concentró en el giro temporal izquierdo superior. Aunque no se detectaron diferencias en los números de dipolos absolutos entre controles y los pacientes con *TOC* se encontró un retardo en la actividad *MEG* sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Por lo que se llegó a la conclusión de que alteraciones de la actividad espontánea *MEG* se encuentran en corteza prefrontal y temporal pudiendo estar relacionadas con la patogenia del *TOC*.

Velikova et al, (2010) concluyeron que en el *TOC*, el aumento de la frecuencia beta hallada en la región frontal es congruente con la evidencia de disfunción frontal. La hiperactividad en la ínsula, junto con la disociación y la reducción de los ritmos interhemisféricos alpha son consistentes con la participación adicional de conexiones funcionales córtico-subcorticales. Para determinarlos se registraron con *EEG* a 37 pacientes con *TOC* no tratados con psicofármacos y 37 controles emparejados por sexo. El registro *EEG* se realizó con 29 canales. El acoplamiento (relación y correlación) entre bajas y altas frecuencias fueron analizadas con *Loreta* para cada banda de frecuencia, la distribución de la densidad de corriente, intrahemisférica y el análisis de la coherencia interhemisférica se calcularon y se obtuvieron como resultados un aumento en la densidad de ritmos delta en la ínsula y beta en region frontal, parietal y límbica en los pacientes con *TOC*. También hallaron disminuidos la coherencia interhemisférica y el acoplamiento entre la reducción de frecuencias delta y beta en este grupo de pacientes respecto al grupo control. El aumento de frecuencias beta frontal es una evidencia consistente de disfunción frontal. La hiperactividad de las fuentes delta

de la ínsula, junto con la disociación y la reducción de los ritmos interhemisféricos alpha resulta coherente con la participación adicional de conexiones funcionales córtico-subcorticales. De este modo se ha validado el uso combinado de análisis de fuentes y la coherencia por su capacidad de proporcionar medidas funcionales en diferentes niveles de participación de los circuitos córtico subcorticales en los trastornos neuropsiquiátricos.

En resumen, si bien de nuevo encontramos discrepancias en los resultados y en sus interpretaciones al repasar los distintos estudios de provocación de síntomas, existe cierta evidencia acumulada de la implicación del circuito frontoestriadotalámico, existiendo matices con correlatos neuronales distintos y parcialmente superpuestos en los diferentes patrones sintomáticos del *TOC*. Ya se había planteado previamente que los síntomas del *TOC* aparecerían al existir una anomalía en los mecanismos de retroalimentación positiva en el circuito orbito-fronto-talámico, que sería modulado o contrarrestado de forma inadecuada por el circuito *CSTC*. La sintomatología *TOC* aparecería bien cuando el circuito *CSTC* estuviera anormalmente disminuido (produciendo una inhibición demasiado débil), o bien cuando el circuito orbito-fronto-talámico tuviera una actividad anormalmente elevada (resultando una excitación excesiva).

Un nuevo desafío:

Es la propuesta que sustenta esta tesis doctoral con la utilización de las herramientas de análisis no lineales como marcador de estado, en las patologías psiquiátricas y su propensión a delimitar diferencias en la localización entre grupos. Para dicho abordaje se ha centrado la atención en dos patologías psiquiátricas específicas; la esquizofrenia con el afán de entender la tendencia poco congruente del comportamiento de la complejidad en estudios previos y el trastorno obsesivo compulsivo por la falta de evidencia del comportamiento de la complejidad de Lempel Ziv en esta entidad nosológica.



**IV. CAPITULO CUARTO**  
**4. JUSTIFICACION DE LA TESIS**

#### 4. JUSTIFICACION DE LA TESIS.

Ante la compleja naturaleza de las señales fisiológicas, los métodos de análisis no lineal pueden proporcionar información para comprender las funciones y disfunciones de los órganos o sistemas que las generan (Paulus et al., 2003). En el caso particular del sistema nervioso central, es sabido que la actividad neuronal esta caracterizada por un alto grado de diferenciación e integración funcional lograda gracias a un enlace rápido de grupos neuronales distribuidos espacialmente y especializados funcionalmente (Tononi et al., 1998). En cierto modo, estas propiedades fundamentales de las dinámicas cerebrales a gran escala están reflejadas en el *EEG/MEG* cuyos registros resultan del acoplamiento de actividad post sináptica de un gran número de neuronas espacialmente distribuidas pero funcionalmente conectadas, además de ensamblajes neuronales y neuronas corticales que interaccionan entre ellas. Por lo tanto, las series temporales del *EEG/MEG* tienen una estructura característica que refleja la complejidad de los generadores neuronales implicados (Lutzenberger et al., 1992; Pritchard et al., 1995).

La complejidad de Lempel-Ziv ha sido aplicada a señales biomédicas para estimar la variabilidad de las señales fisiológicas discretas así como para medir la regularidad de la información fisiológica. Además, es sensible a los cambios que se producen en la actividad cerebral a lo largo del tiempo (Gusev et al., 1999).

Teniendo en consideración este concepto, cabe destacar que cuando aumenta el número de procesos independientes, resulta una mayor complejidad de las series de tiempo del EEG (Lutzenberger et al., 1995). La complejidad del *EEG/MEG* podría expresar el número de estados de un sistema resultante de la interacción entre sus elementos, con una complejidad mas alta reflejando un número mayor de redes oscilatorias separables (Tononi et al., 1998).

Actualmente, las oscilaciones corticales han sido vistas desde la perspectiva de la teoría de sistemas dinámicos no lineales, que investigan sistemas complejos, aperiódicos capaces de organizarse a si mismos. El comportamiento de los sistemas complejos puede ser cuantificado con medidas de dimensionalidad que reflejan el grado de su complejidad dinámica (Lutzenberger et al., 1992; Pritchard et al., 1995). En el caso del *EEG/MEG*, la complejidad se refiere a la dimensión del atractor de estado-tiempo reconstruido de la serie de tiempo del *EEG/MEG*. Estudios de simulación han mostrado que la dimensión de correlación de series temporales finitas generadas por

múltiples osciladores aumenta con el número de osciladores, sugiriendo que la complejidad dimensional del *EEG/MEG* puede ser indicativa del número de redes neuronales oscilantes en el córtex que dan nacimiento a la señal de *EEG/MEG* (Lutzenberger et al., 1995). La complejidad dinámica podría estar asociada con la competencia entre ensamblajes de células neuronales que no se asientan en una frecuencia común (Lutzenberger et al., 1992; Lutzenberger et al., 1995). La pregunta de si la complejidad dimensional representa una medida de dinámica no lineal, eso es, comportamiento caótico de las poblaciones neuronales subyacente, es todavía un asunto en discusión (Pritchard et al., 1995; Stam et al., 1995). Matemáticamente, el comportamiento de los sistemas de dinámica no lineal no puede ser expresado como una función lineal de sus descriptores y no obedece el principio de superposición (ej. el sistema no es igual a la suma de sus partes). En este sentido, un sistema no lineal contiene información capturada por procesos autoregresivos lineales y es por tanto, diferente de un sistema (lineal) estocástico con grados ilimitados de libertad. Sin embargo, independientemente de si el *EEG/MEG* es estrictamente lineal o no, las medidas de complejidad del *EEG/MEG* pueden proveer información útil acerca de la dimensionalidad de las dinámicas neuronales subyacentes.

Las medidas de la complejidad del *EEG/MEG* varían sistemáticamente entre individuos en función de estado funcional, por ejemplo, como resultado de manipulación de tareas. Generalmente, la complejidad parece ser más alta en tareas que requieren mayor diversidad de representaciones neurales, ya que para ello se establece la activación concurrente de múltiples redes neurales asociativas que oscilan a diferentes frecuencias (Lutzenberger et al., 1992; Molle et al., 1996; Schupp et al., 1994). En contraste, tareas estructuradas que requieren atención selectiva y enfocada resultan en menor complejidad, presumiblemente reflejando supresión de la actividad redundante. Diferencias individuales en la complejidad del *EEG/MEG* se correlacionan en el funcionamiento cognitivo tales como la inteligencia general (Anokhin et al., 1999), sugiriendo que la complejidad del *EEG/MEG* es una medida parecida a un rasgo (trait-like) que es indicativa de diferencias individuales importantes en la dinámica del cerebro.

También ha sido sugerido (Birbaumer et al., 1995) que la disregulación de un balance bien afinado entre dinámicas neuronales caóticas y no caóticas puede ser un factor importante en varias formas de psicopatología. Esta hipótesis ha recibido un



apoyo creciente de evidencias, que indican anormalidades significativas en la complejidad regional o global del *EEG/MEG* en pacientes con desordenes neuropsiquiátricos comparados con controles. Ejemplos de estos trabajos incluyen la enfermedad de Alzheimer (Jelles et al., 1999; Jeong et al., 2004; Muller et al., Lutzenberger et al., 1995; Tononi et al., 1998); esquizofrenia (Elbert et al., 1992; Kim et al., 2000; Paulus et al., 2003), desorden de estrés postraumático (Chae et al., 2004), y manía (Bahrami et al., 2005). La utilidad clínica y diagnóstica de la medición de la complejidad del *EEG/MEG* en estos y otros contextos relacionados permanecen por ser explorados.

En suma, la complejidad de *EEG/MEG* es un factor prometedor de las dinámicas neuronales que podrían contribuir a un mejor entendimiento de los mecanismos implicados tanto la función normal como anormal del cerebro. En particular, los disturbios de la dinámica oscilatoria cortical reflejados en medidas de dimensionalidad podrían servir como marcadores biológicos de la función cerebral en algunos desordenes neuro psiquiátricos.

En este estudio se describen los análisis realizados de señales de *MEG* correspondientes a sujetos sanos estratificados en edades y género (D.J. Kim et al., 2000). La hipótesis se basa en diferencias entre las señales *MEG* en sujetos de distintas edades y sexo difieren entre si y que las mismas pueden ser detectadas empleando métodos de análisis no lineal. La complejidad de *LZ* tiene la ventaja de ser una medida fácil de calcular pues no requiere una gran longitud de los datos (Wu & Xu, 1991). Esta dimensión no depende de si la señal a analizar ha sido generada por un proceso aleatorio o determinista (Gómez et al., 2006). Además, teniendo en cuenta las limitaciones de la *MEG* y otras técnicas neurofisiológicas, el ruido (movimiento, interferencias externas, etc.) no influye significativamente en los valores *LZ*.

La aplicación de este método a poblaciones clínicas es muy reciente y por tanto queda mucho aún por determinar, no obstante es esperable que cualquier patología en la que se produzca una alteración funcional cerebral, sea global o focalizada, sea susceptible de ser investigada mediante el parámetro de complejidad *LZ*.

**V. CAPITULO QUINTO**  
**5. METOLOLOGÍA**

## 5. METODOLOGÍA.

### 5.1 Objetivos e hipótesis.

#### 5.1. 1. Objetivos.

- Investigar los cambios en la dinámica neuroeléctrica cortical utilizando la estimación de complejidad de Lempel-Ziv (*LZ*) del *MEG* en sujetos sanos de diferentes edades y en ambos sexos.
- Demostrar las diferencias en los valores de complejidad *LZ* entre el grupo control, los pacientes con esquizofrenia y trastorno obsesivo compulsivo.
- Crear un modelo normativo sobre el comportamiento de este estimador de complejidad que sea útil para la comparación con cualquier grupo patológico.
- Demostrar si la edad y el sexo influyen en los valores de complejidad de *LZ* dentro de cada grupo patológico.
- Demostrar la utilidad de la complejidad *LZ* como marcador biológico de normalidad-anormalidad de la función cerebral.

#### 5.1.2. Hipótesis.

##### 5.1.2.1. Hipótesis Generales.

Hipótesis general: La complejidad *LZ* varía como una función del estado del sujeto, ya sea por diferencias del espectro etario, de género o por la presencia o no de patología subyacente. De acuerdo con investigaciones recientes, los valores de complejidad *LZ*, tienen una tendencia al cambio, representando un balance bien afinado entre dinámicas neuronales caóticas y no caóticas subyacentes al comportamiento de las ondas cerebrales.

#### 5.1.2.2. Hipótesis específicas:

1. De acuerdo con estudios previos se espera un comportamiento cuadrático (no lineal) de los valores de complejidad *LZ* con respecto a su evolución con la edad. Esto quiere decir que la tendencia al aumento de sus valores desde la infancia-adolescencia hasta la edad adulta, en que los valores alcancen una asíntota en cierto momento de la edad adulta para comenzar a descender con el envejecimiento.
2. Se considera de acuerdo con los estudios previos sobre complejidad *LZ* en esquizofrenia, estos pacientes mostrarán valores de complejidad *LZ* más elevados que los sujetos control. Por lo que se plantea una posible variación de los valores de complejidad frente a la curva “normal” en relación con la edad en los pacientes con esquizofrenia.
3. En el caso de los pacientes con *TOC*, no existen estudios previos que indiquen el comportamiento de los valores de complejidad frente a controles. No obstante, se especula un comportamiento similar al observado en pacientes con depresión, dada la implicación de circuitos neuronales comunes en ambos trastornos. Este comportamiento se caracteriza, en primer lugar, por una variación “anómala” de la evolución de los valores de complejidad con respecto a la edad, con una tendencia hacia la estabilidad de los valores frente al crecimiento que se observa en sujetos control. En segundo lugar, se proyecta un aumento anormal de los valores de complejidad.

#### 5.2. Material y Métodos.

Este estudio consta de tres experimentos realizados con Magnetoencefalografía (*MEG*) en estado basal, se han aplicado para el análisis de datos la misma metodología de análisis no lineal utilizando como instrumento la complejidad *LZ*. Las muestras difieren entre sí, en cuanto a la presencia o ausencia de trastorno mental debidamente diagnosticado, así se tienen una amplia muestra de sujetos control, una muestra de pacientes con esquizofrenia y otra de pacientes con trastorno obsesivo compulsivo. De este modo se evalúa el comportamiento de la complejidad *LZ* en cada grupo.

Las épocas registradas con *MEG* se analizaron por medio de la complejidad *LZ*. Que representa la magnitud de secuencias finitas constituidas por distintas subcadenas y el ritmo de su aparición a lo largo de la secuencia (Lempel y Ziv, 1976).

Aboy et al., (2006) investigaron los factores que afectan a la complejidad *LZ* y concluyeron que esta representa una estimación de el número de diferentes componentes de frecuencia que componen las señales del cerebro.

#### 5.2.1. Muestra.

##### 5.2.1.1. Grupo control:

La primera muestra para este estudio estuvo constituida por 222 controles con un rango de edad de 7 a 84 años, de los cuales 100 son varones y 122 mujeres. Todos ellos sujetos sanos, sin ningún tipo de enfermedad neurológica o psiquiátrica que pudiera suponer un sesgo para los resultados del registro *MEG*. Estos sujetos han formado parte de los grupos control para los estudios que se han realizado en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego desde el año 2000. El rango de edades de la muestra es amplísimo ya que abarca desde los 7 hasta los 84 años con una media de edad de  $43,34 \pm 23,61$  años. Si separamos la muestra por sexos, en el grupo de varones el rango de edades es de 7 a 84 años con media  $40,24 \pm 24,48$  años. En el grupo de mujeres el rango de edad es de 9 a 83 años con media  $45,79 \pm 22,79$  años.

Dada la amplitud del rango de edades de la muestra y teniendo en cuenta que el objetivo fundamental del estudio es analizar la evolución de los valores de complejidad en el proceso de maduración y envejecimiento, los análisis de datos se realizaron dividiendo la muestra global en 4 rangos de edad: 8 a 18 años, 18 a 40, 40 a 60 y

mayores de 60 años. Así mismo se analizarán las diferencias atribuibles al sexo en estos grupos de edad.

5.2.1.2. Grupo de pacientes con esquizofrenia:

La segunda muestra estuvo constituida por quince pacientes diestros, 11 hombres y 4 mujeres con diagnóstico de esquizofrenia del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Clínico San Carlos del Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, que cumplían los criterios *DSM-IV*. El rango de edad estuvo comprendido entre los 23 y los 42 años. El diagnóstico se realizó con la versión en español de la *SCID-I* (First et al., 1997). Con el fin de obtener una muestra homogénea, sólo se incluyeron pacientes que presentan un alto grado de síntomas positivos. La escala utilizada para la evaluación de los síntomas positivos fue (*SAPS*) (Andreasen, 1984). De acuerdo con un estudio previo de López-Ibor et al., (2008) la presencia de síntomas deberían proyectar una puntuación mínima de 70 (de un máximo de 165), y una puntuación mínima de 29 (de un máximo de 65) la sub escala de actividad delirante también se incluyeron en el estudio. Los pacientes que cumplan los criterios antes descritos fueron consecutivamente sometidos a exploraciones *MEG*. En el momento del estudio, prácticamente todos los pacientes con esquizofrenia se encontraban recibiendo tratamiento farmacológico con antipsicóticos atípicos a excepción de dos de ellos que estaban en tratamiento con Haloperidol (antipsicótico típico).

Tabla 13. Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con Esquizofrenia.

Pacientes con ESQ
-------------------

Sexo	15; 11 M, 4 F
Edad (años)	31.93 ± 6.60; 23–42
Tiempo de enfermedad (años)	5.58 ± 3.20; 1–9.
Haloperidol dosis equivalentes (mg)	33.00 ± 19.02; 7–62
Lorazepam dosis equivalentes (mg)	1.74 ± 1.70; 0–4.5
SAPS scores Total	89.38 ± 13.71; 72.00–117.0
Delusiones	40.77 ± 8.09; 29–51

#### 5.2.1.3. Grupo de pacientes con TOC:

La tercera muestra de este estudio estuvo formada por 15 sujetos, 13 hombres y 4 mujeres. El rango de edad estuvo comprendido entre los 23 y los 65 años, con una edad media de 37 años. Todos ellos cumplían criterios diagnósticos *DSM IV* y *CIE-10* de Trastorno Obsesivo Compulsivo. Y las escalas clínicas para la detección del trastorno obsesivo compulsivo en la Unidad fueron el Mini y el Yale- Brown Obsessive Compulsive Scale (*Y-BOCS*; Goodman et al., 1989). (Mínimo de la muestra 16, máximo 36, valor medio 25'5).

No presentaban ninguna comorbilidad médica, ni ningún tipo de enfermedad neurológica o psiquiátrica que pudiera suponer un sesgo para los resultados del registro MEG. Estos pacientes han formado parte de la Unidad de Trastorno Obsesivo Compulsivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Todos los sujetos fueron de raza blanca, no tenían antecedentes de trastorno neurológico, médico, o auditivo, y de abuso de sustancias psicotrópicas.

Tabla 14. Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con TOC.

Pacientes con TOC
-------------------

Sexo	15; 11 M, 4 F
Edad (años)	36,44 ± 12,65; 23-65
Tiempo de enfermedad (años)	16,69 ± 11,04; 1-44
Anafranil dosis equivalentes (mg)	117,15 ± 70,68; 37,5-225
Ybocs scores Total	25,50 ± 6,73; 16-36

### 5.2.3. Material.

Para la evaluación de la actividad cerebral espontánea basal se utilizaron los Equipos del Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego, situado en el Pabellón 8 de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (UCM). El sistema a ser utilizado será un sistema *MEG* integral de 148 canales (MAGNES 2500 WH, Neuroimage, San Diego, USA).

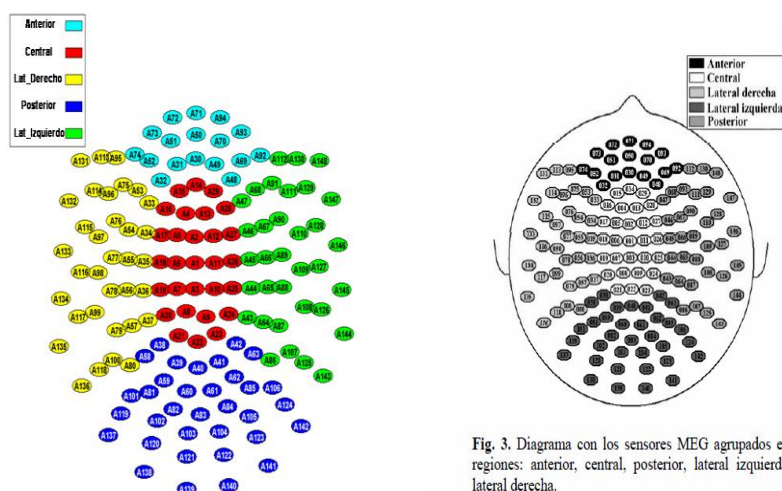


Fig. 3. Diagrama con los sensores MEG agrupados en 5 regiones: anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha.

Figura 39. Muestra la distribución de los 148 sensores que se agrupan en cinco regiones (anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha).

### 5.2.4. Procedimiento.

#### 5.2.4.1. Evaluación Clínica.



La evaluación clínica de los pacientes con esquizofrenia y controles se llevaron a cabo en el Departamento de Psiquiatría de la *UCM* y los del grupo de pacientes con *TOC* en la Unidad de Trastorno Obsesivo Compulsivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

La historia clínica en todos los casos comprendía los siguientes aspectos detallados a continuación:

- Historia General y Psiquiátrica:
- Historia médico-quirúrgica.
- Antecedentes psiquiátricos personales y familiares.
- Antecedentes biográficos.
- Datos socio demográficos.
- Enfermedad actual.
- Juicio clínico
- Análítica de sangre: Hemograma y Bioquímica general, con determinación de hormonas tiroideas, ácido fólico y vitamina B12.

Los diagnósticos fueron establecidos de acuerdo con la Entrevista Clínica Estructurada para *DSM-IV*, el uso de las manos fue evaluado por el Inventario de de Edinburg (Oldfield, 1971), la historia familiar, el uso regular de la nicotina y el alcohol por parte de la entrevista de igual modo la medicación psicotrópica actual y la duración de la enfermedad.

El protocolo habitual de las unidades de psiquiatría acogido en este estudio, contemplaban una primera valoración por parte de un residente de psiquiatría, concretamente entrenado en la clínica y detección del *TOC* así como de la aplicación de las escalas pertinentes. En su caso todos los pacientes incluidos en el estudio fueron informados sobre las características y finalidad del estudio prestando su consentimiento informado previamente aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital.

Al llegar al Centro de Magnetoencefalografía los participantes fueron recibidos por personal técnico entrenado, e informados acerca del procedimiento y la importancia del estudio en cuestión. Firmaron una hoja de Consentimiento aprobada por el Comité de ética del Hospital Clínico Universitario San Carlos dependiente de la *UCM*. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario San Carlos de Madrid. Los pacientes posteriormente fueron familiarizados con la cámara de

Magnetoencefalografía y preparados para la realización del estudio. Previamente se despojaron de todos los elementos metálicos que traían consigo que pudieran eventualmente interferir con el registro. Antes de la grabación de *MEG*, todos los pacientes fueron informados en cuanto a la técnica y las consideraciones éticas de la investigación.

Una vez en la cámara éstos se acomodaron sentados para proceder a la colocación de los coils correspondientes. Y para dar inicio a la digitalización de la forma de la cabeza los sujetos permanecieron en decúbito dorsal en que se establecieron los puntos guías (punto preauricular izquierdo y derecho, nasion, pseudo *CZ* y pseudo inion en la frente) a fin de calcular la posición relativa de la cabeza con el casco *MEG* para el registro de la señal.

Se realizaron los registros *MEG* utilizando un magnetómetro de 148 canales (MAGNES 2500 WH, 4D Neuroimaging) en toda la cabeza durante un período de 5 minutos en condición de reposo con los ojos cerrados, en posición decúbito dorsal. Se solicitó a los sujetos que permanecieran despiertos y evitaran movimientos de la cabeza y ojos.

Los registros fueron obtenidos con un factor de muestreo de 678.17 Hz. Cada registro de 5 minutos fue diezmado por un factor de 4, lo que resulta en una frecuencia de muestreo de: 169.549 Hz. Las épocas de 20 segundos (3392) libres de artefactos fueron seleccionadas de la señal *MEG*. Estas épocas fueron filtradas digitalmente utilizando un filtro de banda entre 0.5-40 Hz. Posteriormente, los datos pre-procesados fueron copiados a archivos *ASCII* a una computadora personal para el análisis off-line.

## 5.2.5. Método de análisis: Complejidad de Lempel-Ziv.

### 5.2.5.1. Método para calcular la complejidad *LZ*.

El análisis de la complejidad *LZ* se basa en la transformación de la señal en una secuencia *P* formada por un número finito de símbolos (Lempel et al., 1976). Esta secuencia *P* se examina de izquierda a derecha, y un contador de complejidad  $c(n)$  se

incrementa en una unidad cada vez que se encuentra una nueva subsecuencia de caracteres consecutivos (Zhang et al., 1999; Zhang et al., 2001). Dicho contador refleja la tasa de aparición de nuevos patrones a lo largo de la secuencia  $P$ . Por lo tanto, antes de calcular  $c(n)$ , la señal ha de convertirse en esa secuencia con un número finito de símbolos. Diversos estudios han mostrado que una conversión binaria (dos símbolos: 0-1) puede ser suficiente para caracterizar adecuadamente la señal (Aboy et al., 2006).

La mediana se selecciona como umbral  $T_d$  por su robustez frente a espurios (Nagarajan et al., 2002), y la secuencia  $P = s(1), s(2), \dots, s(n)$  se obtiene comparando cada muestra de la señal con el umbral tal y como se indica (Zhang et al., 2001):

$$s(i) = \begin{cases} 0 & \text{si } x(i) < T_d \\ 1 & \text{si } x(i) \geq T_d \end{cases} \quad (1)$$

Una vez transformada la señal en una secuencia binaria, la complejidad puede estimarse empleando el siguiente algoritmo (Zhang & Roy, 2001; Zhang et al., 2001; Zhang et al., 1999):

1. Sean  $S$  y  $Q$  dos secuencias de  $P$  y sea  $SQ$  la concatenación de  $S$  y  $Q$ . La secuencia  $SQ\pi$  se obtiene a partir de  $SQ$  eliminando su último carácter. Sea  $v(SQ\pi)$  el vocabulario de todas las diferentes secuencias de  $SQ\pi$ . Inicialmente,  $c(n) = 1$ ,  $S = s(1)$ ,  $Q = s(2)$  y, por lo tanto,  $SQ\pi = s(1)$ .
2. En el caso general,  $S = s(1), s(2), \dots, s(r)$ ,  $Q = s(r+1)$  y  $SQ\pi = s(1), s(2), \dots, s(r)$ ; si  $Q$  pertenece a  $v(SQ\pi)$ , entonces  $Q$  es una subsecuencia de  $SQ\pi$ , no una nueva secuencia.
3. Se actualiza  $Q$  a  $s(r+1), s(r+2)$  y se analiza si  $Q$  pertenece a  $v(SQ\pi)$  o no.
4. Los pasos anteriores se repiten hasta que  $Q$  no pertenezca al vocabulario de secuencias  $v(SQ\pi)$ . Entonces,  $Q = s(r+1), s(r+2), \dots, s(r+i)$  no es una subsecuencia de  $SQ\pi = s(1), s(2), \dots, s(r+i-1)$ , por lo que se incrementa el contador  $c(n)$  en una unidad.
5. Tras ello se renueva  $S$ , que pasa a ser  $S = s(1), s(2), \dots, s(r+i)$ , y  $Q = s(r+i+1)$ .

El procedimiento ha de repetirse hasta que  $Q$  sea el último carácter de  $P$ . En ese instante, el número de diferentes subsecuencias presentes en  $P$  – la medida de la complejidad – es  $c(n)$ . Este algoritmo utiliza tan sólo dos operaciones simples, comparación y acumulación, lo que permite calcular la complejidad de forma sencilla y con un coste computacional reducido.

Con el objetivo de obtener una medida de la complejidad independiente de la longitud de la secuencia  $P$ ,  $c(n)$  ha de normalizarse. Si la longitud de la secuencia es  $n$  y el número de diferentes caracteres empleados es  $\alpha$ ,  $c(n)$  está acotada superiormente por (Lempel et al., 1976):

$$c(n) < \frac{n}{(1 - \varepsilon_n) \log(n)} \quad (2)$$

Donde  $\varepsilon_n$  es una cantidad que tiende a 0 cuando  $n \rightarrow \infty$ . En consecuencia,  $\frac{n}{\log_\alpha(n)}$  es el límite superior de  $c(n)$ , siendo  $\alpha$  la base del logaritmo (para una secuencia binaria  $\alpha = 2$ ) es decir,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} c(n) = b(n) \equiv \frac{n}{\log_\alpha(n)} \quad (3)$$

Por lo tanto, el contador de complejidad  $c(n)$  puede normalizarse dividiendo entre  $b(n)$  (Aboy et al., 2006; Zhang et al., 2001; Zhang et al., 2001):

$$C(n) = \frac{c(n)}{b(n)} \quad (4.35)$$

$C(n)$  refleja la tasa de aparición de nuevos patrones a lo largo de la secuencia  $P$  obtenida a partir de la serie temporal original.

Para ilustrar el cálculo de la complejidad  $LZ$ , vamos a suponer que la secuencia de partida es  $P = 001111000011100001111001100011$ . Para obtener el contador de complejidad  $c(n)$  seguimos los pasos del algoritmo descrito previamente (Zhang & Roy, 2001):

1. El primer carácter, en este caso un cero, es siempre nuevo. Por lo tanto, la primera secuencia es:  $0\blacklozenge$ . Emplearemos el símbolo ' $\blacklozenge$ ' para indicar el final de cada subsecuencia.
2. El segundo carácter de  $P$  es cero, idéntico a la primera secuencia. En este caso,  $S = 0$ ,  $Q = 0$ , la secuencia concatenada es  $SQ = 00$  y  $SQ\pi = 0$ . Como  $SQ\pi$  contiene a  $Q$ , ésta no es una nueva secuencia:  $0\blacklozenge 0$ .

El tercer carácter de  $P$  es uno. La subsecuencia anterior (antes de ' $\blacklozenge$ ') es cero y, por tanto,  $S = 0$ . La subsecuencia actual es  $Q = 01$ ,  $SQ = 001$  y  $SQ\pi = 00$ . Así pues,  $SQ\pi$  no contiene a  $Q$  y ésta es una nueva subsecuencia:  $0\blacklozenge 01\blacklozenge$ .

3. El cuarto carácter de  $P$  es uno. La subsecuencia previa (antes del segundo ' $\blacklozenge$ ') es  $S = 001$ ,  $Q = 1$ , la secuencia concatenada es  $SQ = 0011$  y  $SQ\pi = 001$ . Podemos ver

que  $SQ\pi$  contiene a  $Q$ , por lo que ésta no es una nueva subsecuencia:  $0 \blacklozenge 01 \blacklozenge 1$ .

4. El quinto carácter de  $P$  es uno. Entonces,  $S = 001$ ,  $Q = 11$ ,  $SQ = 00111$  y  $SQ\pi = 0011$ .  $SQ\pi$  contiene a  $Q$  que, por ello, no es una nueva subsecuencia:  $0 \blacklozenge 01 \blacklozenge 11$ .
5. El sexto carácter es uno.  $S = 001$ ,  $Q = 111$ ,  $SQ = 001111$  y  $SQ\pi = 00111$ .  $SQ\pi$  contiene a  $Q$ . Por consiguiente,  $Q$  no es una nueva subsecuencia:  $0 \blacklozenge 01 \blacklozenge 111$ .
6. El séptimo carácter de  $P$  es un cero. Entonces,  $S = 001$ ,  $Q = 1110$ ,  $SQ = 0011110$  y  $SQ\pi = 001111$ .  $SQ\pi$  no contiene a  $Q$ . En consecuencia,  $Q$  es una nueva subsecuencia:  $0 \blacklozenge 01 \blacklozenge 1110 \blacklozenge$ .

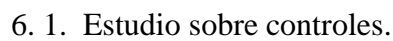
El proceso se repetiría hasta llegar al último carácter de la secuencia original  $P$ , que está compuesta por las siguientes subsecuencias (separadas con el símbolo ‘ $\blacklozenge$ ’):

$P = 0 \blacklozenge 01 \blacklozenge 1110 \blacklozenge 0001 \blacklozenge 1100001111 \blacklozenge 00110 \blacklozenge 0011$  Por lo tanto,  $c(n) = 6$ . Los cuatro últimos números (0011) no forman una subsecuencia, ya que están incluidos dentro de las anteriores. La complejidad  $C(n)$  de la serie se obtendría al normalizar el contador de complejidad  $c(n)$ . Dado que  $C(n)$  captura la estructura temporal de la secuencia, resulta natural emplear la complejidad  $LZ$  para diferenciar secuencias complejas entre sí (Zozor, 2005). Los valores de  $C(n)$  generalmente se encuentran entre cero y uno. Para asegurar que hallazgos relacionados con defectos se incluyan en el cálculo de complejidad, se debe considerar un mínimo de longitud de datos (Yan et al., 2004). Por lo que, una época de 3392 puntos de longitud (20 segundos de registro) fue utilizada para el cálculo de la complejidad  $LZ$ .

**VI. CAPITULO SEXTO**  
**6. RESULTADOS**

### 6. 1. Estudio sobre controles.

### 6. 1. Estudio sobre controles.



### 6. 1. Estudio sobre controles.

El estudio se realiza con 222 controles con un rango de edad de 7 a 84 años, de los cuales 100 son varones y 122 mujeres.

Se pretende estudiar el comportamiento de las variables de complejidad de Lempel-Ziv (*LZ*) según la edad.

#### Metodos Estadísticos Empleados.

La comparación de las variables de complejidad *LZ* según sexo y edad categorizada se hace mediante ANOVA con dos factores. Para el estudio de la evolución de dichas variables según edad, se utiliza Regresión Lineal y Polinómica. Para la comparación de los valores de las variables de complejidad *LZ* entre ellas para un mismo individuo se utiliza ANOVA de medidas repetidas con una covariada (edad). Para los test a posteriori de los ANOVA se utilizó la corrección de Bonferroni. Los paquetes estadísticos utilizados fueron SPSS 17.0, Statgraphics 5.1 y Excel 2003.

##### 6.1.1 Valoración de la influencia del Sexo en las variables de complejidad *LZ*.

Dado que según la literatura dichas variables pueden ser diferentes entre sexos en las primeras edades hacemos un primer estudio descriptivo de medias del valor de complejidad *LZ* según sexo y edad categorizada (llamaremos grupo a dicha variable, cuyas categorías son <19 años, 19-40 años, 41-60 años, 60-70 años, > 70 años) El número de datos se da en la tabla 15 y las medias de las variables en la tabla 16 (se dan las desviaciones típicas).

Tabla 15. Número de individuos, categorizado por sexo y edad.



**Tabla de contingencia GRUPO \* SEXO**

Recuento		SEXO		Total
		Varón	Mujer	
GRUPO	<19	11	14	25
	19-40	42	45	87
	41-60	22	18	40
	60-70	12	28	40
	>70	13	17	30
Total		100	122	222

Tabla 16. Medias de las variables de complejidad LZ, categorizadas por sexo y edad.

**Informe**

Media		ANTERIOR	CENTRAL	LAT_IZQU	LAT_DERE	POSTERIO
<19	Varón	,60975770	,59886837	,55386171	,55546813	,56256353
	Mujer	,66108652	,64632485	,60234141	,60070309	,60840032
	Total	,63850184	,62544400	,58101034	,58079971	,58823213
19-40	Varón	,66525042	,66809943	,62313251	,61264411	,61604778
	Mujer	,67330769	,67698475	,62657849	,62000823	,62544287
	Total	,66941797	,67269528	,62491491	,61645314	,62090731
41-60	Varón	,67073271	,69238139	,64588332	,64062378	,64655675
	Mujer	,70121001	,71244830	,65971031	,66029598	,66184397
	Total	,68444750	,70141150	,65210547	,64947627	,65343600
60-70	Varón	,71913812	,72048933	,68359583	,68663204	,68248464
	Mujer	,69909671	,72694796	,67749929	,68207638	,68397885
	Total	,70510914	,72501037	,67932826	,68344308	,68353059
>70	Varón	,68216116	,71360376	,65913466	,67039561	,64995520
	Mujer	,66756705	,71431837	,64813557	,65710295	,66829594
	Total	,67389117	,71400871	,65290185	,66286310	,66034828
Total	Varón	,66901725	,67802840	,63245378	,62889653	,62925687
	Mujer	,68114086	,69536792	,64337608	,64315107	,64826364
	Total	,67567977	,68755732	,63845613	,63673010	,63970203

Tabla 17. Desviaciones típicas de las variables de complejidad de LZ, categorizadas por sexo y edad.

### Informe

Desv. típ.

GRUPO	SEXO	ANTERIOR	CENTRAL	LAT. IZQU	LAT. DERE	POSTERIO
<19	Varón	,042281137	,02470088	,03328458	,036016596	,025247489
	Mujer	,039747435	,04418783	,04566763	,043229751	,040259353
	Total	,047716410	,04347303	,04684562	,045584675	,041021938
19-40	Varón	,038958899	,05390090	,05310092	,060979216	,055946851
	Mujer	,033114037	,03580494	,04341922	,043000443	,044299427
	Total	,036069649	,04539752	,04808133	,052273080	,050185345
41-60	Varón	,051026070	,04592518	,05401139	,051633040	,051337547
	Mujer	,036421892	,03163217	,04307415	,047066068	,041362316
	Total	,047074423	,04091524	,04927580	,049993665	,047161572
60-70	Varón	,037153512	,02958174	,04844912	,050591824	,048746264
	Mujer	,044251052	,03090514	,03688613	,045717737	,035742436
	Total	,042795981	,03028274	,04014989	,046619629	,039435121
>70	Varón	,055784907	,03637693	,04574450	,046520711	,051369734
	Mujer	,063415987	,04038203	,05652252	,054406159	,049973035
	Total	,059670902	,03804465	,05156806	,050729932	,050549082
Total	Varón	,051147594	,05602182	,05988886	,064460221	,059481387
	Mujer	,044196610	,04442861	,05008404	,053586790	,049999387
	Total	,047727694	,05061034	,05486118	,059026036	,055167821

A continuación se exhiben las gráficas de los valores medios de las variables de complejidad *LZ* en la categoría de las variables grupo por sexo.

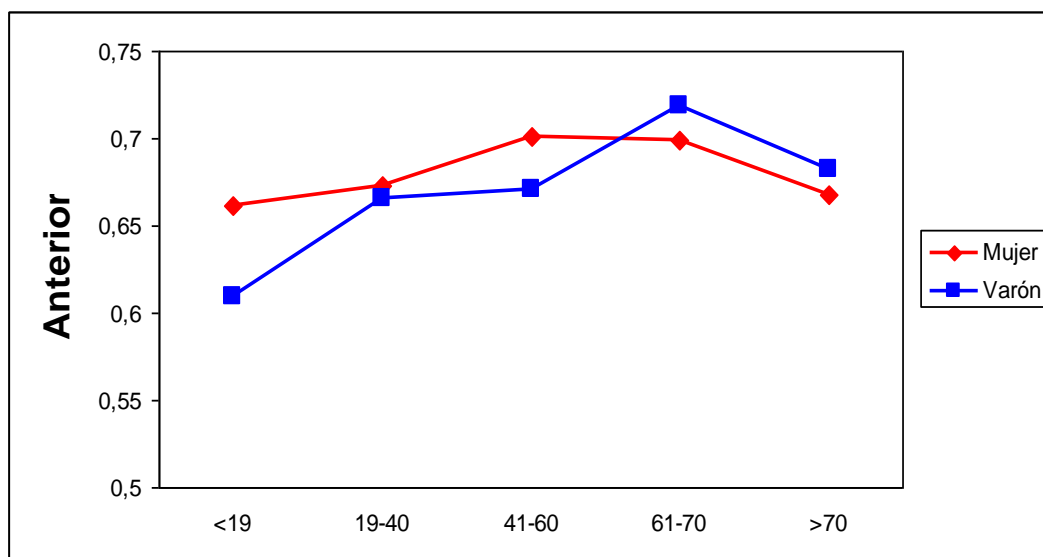


Figura 41. Valores medios de las variables de complejidad *LZ* en la región Anterior, categorizados por sexo y edad.

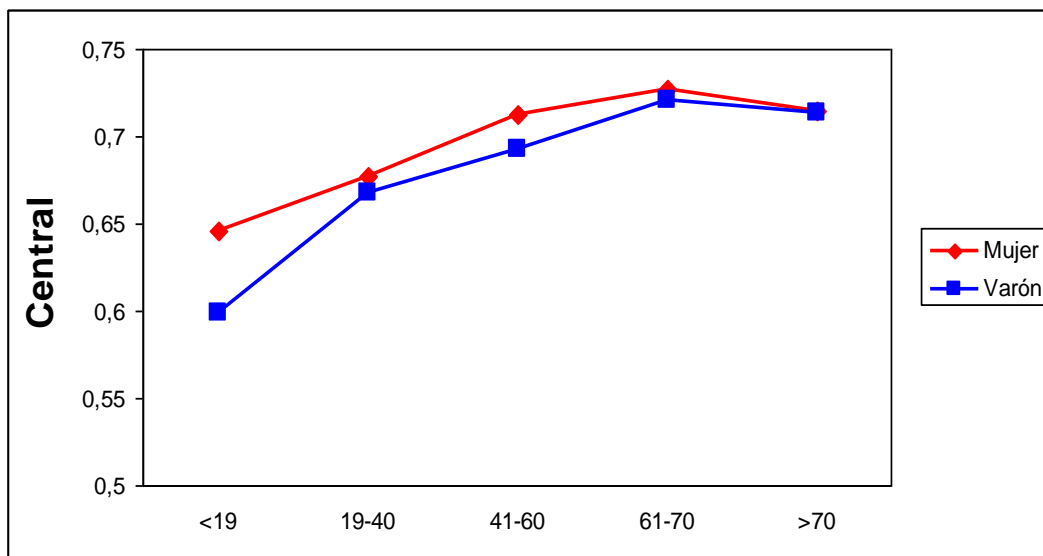


Figura 42. Valores medios de las variables de complejidad *LZ* en la región Central, categorizados por sexo y edad.

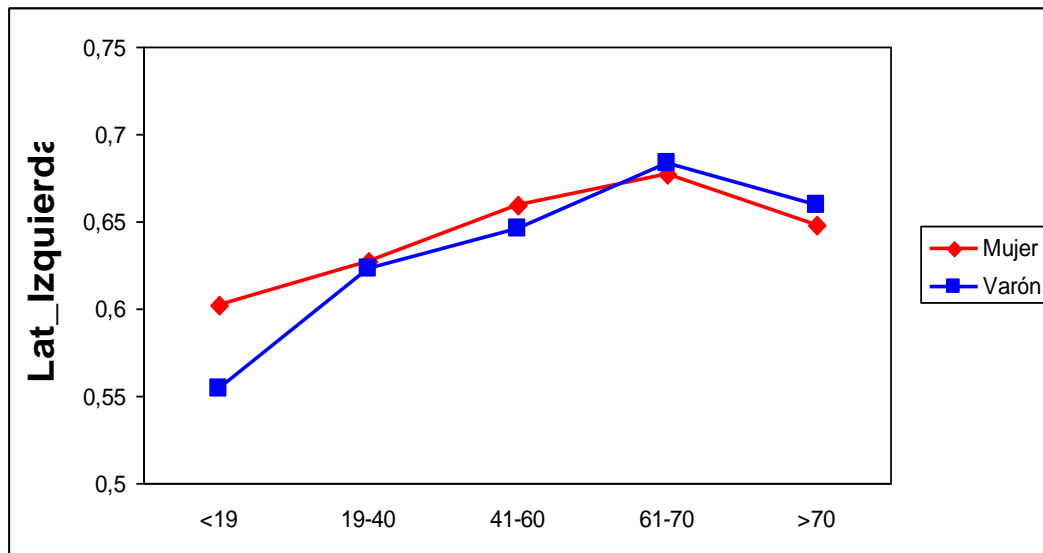


Figura 43. Valores medios de las variables de complejidad *LZ* en la región Lateral Izquierda, categorizados por sexo y edad.

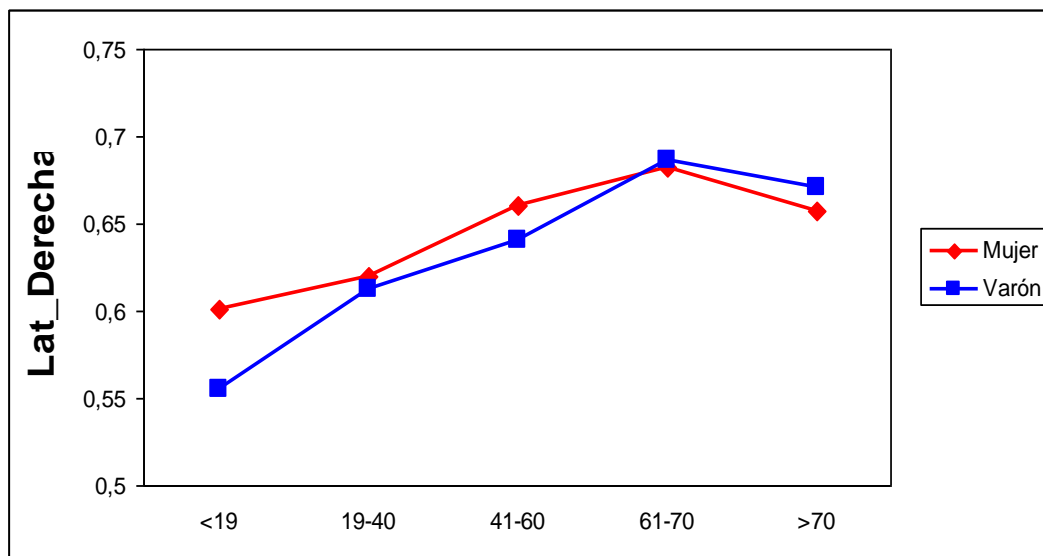


Figura 44. Valores medios de las variables de complejidad *LZ* en la región de Lateral Derecha, categorizados por sexo y edad.

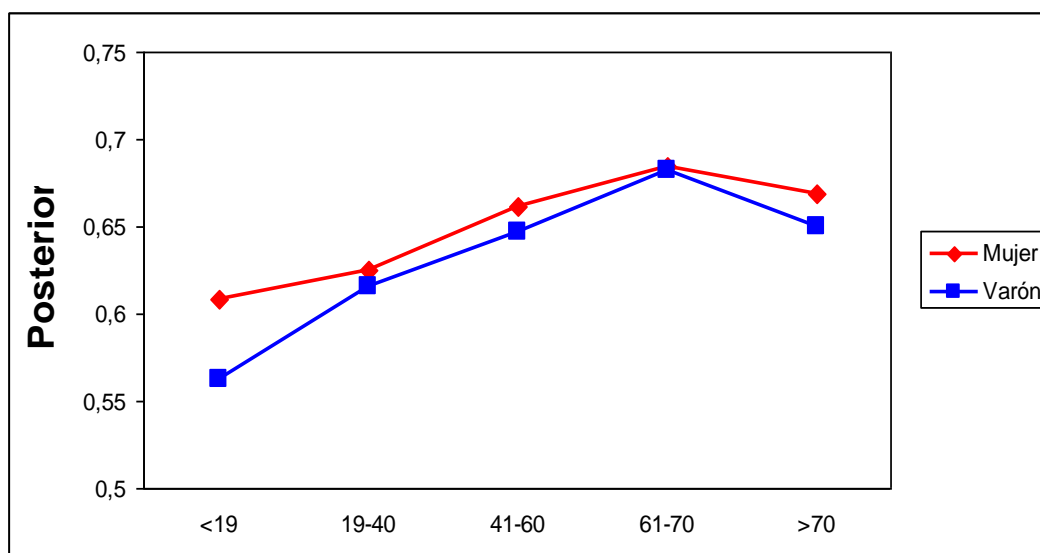


Figura 45. Valores medios de las variables de complejidad *LZ* en la región Posterior, categorizados por sexo y edad.

En la Tabla 18 se dan los resultados del **ANOVA** con dos factores (sexo y grupo) con interacción, para cada variable de complejidad *LZ*. Se observa que el efecto interacción sexo-grupo-edad sólo es significativo en Anterior ( $p=0.007$ ), además hay efecto sexo en Central ( $p=0.006$ ) y Posterior ( $0.010$ ).

Tabla 18. P-valores de los **ANOVA** correspondientes a la valoración de los efectos de sexo y edad.

	Anterior	Central	Lat_Izquierda	Lat_Derecha	Posterior
Grupo	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
sexo	0.090	0.006	0.170	0.146	0.010
Interacción	0.007	0.212	0.148	0.213	0.441

Los tests a posteriori para las variables de complejidad *LZ* en la región Anterior, indican que sólo para los menores de 19 años hay diferencia significativa ( $p=0.004$ ).

Profundizando en esta significación:

Se estudiaron para la variable Anterior sólo los menores de 19 años, por sexo: se ajustaron las Rectas de Regresión ( $a_1+a_2$  edad) frente edad. En la Tabla 19 se dan las rectas de regresión por sexo: observando las pendientes ( $a_2$ ) se constata que ambas son significativamente distintas de 0 ( $p=0.0415$  para varón y  $p=0.0322$  para mujer), siendo mayores en Varón que en Mujer, lo que indica que por cada año las variables de complejidad *LZ* en la región Anterior aumentan más en los varones que en las mujeres. Además, el término independiente ( $a_1$ ) es mayor en Mujer que en Varón lo que indica que en las mujeres más jóvenes los valores de las variables de complejidad *LZ* en la región Anterior son más altos que en los varones.

Tabla 19. Coeficientes de las Rectas de regresión ajustados y p-valor del coeficiente de regresión, para menores de 19 años.

		$a_1$	$a_2$
Anterior	Varón	0.464832	0.014761 $p=0.0415$
	Mujer	0.588656	0.005309 $p=0.0322$

Se realiza la comparación para las variables de complejidad *LZ* en la región Anterior de los menores de 19 años con el grupo de 19 a 40 años, por sexo: en la Tabla 20 se exponen las pendientes de las rectas de regresión, para las variables de complejidad *LZ* en la región Anterior, por sexo, para los dos primeros grupos de edad: <19 años y entre 19-40 años. En la última columna se exhibe el p-valor del test que compara las pendientes que quedan a su izquierda. Se advierte que, tanto para varones como mujeres, la pendiente es mayor significativamente en los de <19 años ( $p=0.02285$  para varón y  $p=0.02825$  para mujer).

Tabla 20. Coeficientes de regresión (pendiente), para menores de 19 años y personas entre 19-40, por sexo y p-valor del test de comparación de pendientes.

		<19	19-40	p
Anterior	Varón	0.014761	0.000576	0.02285

	Mujer	0.00530	0.000730	0.02825
--	-------	---------	----------	---------

i. Modelización del comportamiento de las variables de complejidad

LZ según la edad

Para modelizar el comportamiento de las variables de complejidad *LZ* se debe observar las gráficas de las Figuras 41 a 45. Las medias de dichas de complejidad *LZ* van siempre creciendo con la edad para decrecer en el grupo de mayores de 70, este hecho sugiere ensayar ajustes de polinomios de grado 2 ( $a_1 + a_2 \text{ edad} + a_3 \text{ edad}^2$ ). Los ajustes se dan en la Tabla 6, donde todos los coeficientes del término de grado 2 ( $a_3$ ) son significativos (todos los  $p$ -valores  $< 0.0467$ ), lo cual confirma lo adecuado de un polinomio de grado dos. Además se dan los valores de los coeficientes de determinación ( $R^2$ ) como medida de bondad del ajuste y las gráficas de dichos ajustes. En el caso de las variables de las variables de complejidad *LZ* en las regiones Anterior, Central y Posterior se proporcionan los ajustes separando por sexo, puesto que en PUNTO 1 se observó que había diferencia significativa. En la última columna se dan los valores donde se alcanza el máximo de las funciones ajustadas. En las Figuras 46 a 50 se representan los modelos ajustados correspondientes a los dados en la Tabla 21.

Tabla 21. Coeficientes de los Modelos de regresión ajustados.

		$a_1$	$a_2$	$a_3$	Máximo
Anterior	Varón	0.592645	0.00307005	-0.000023975	64,03
	$R^2=0.1955$	$p=0.0000$	$p=0.0038$	$p=0.0402$	
	Mujer	0.61015	0.003474	-0.000034	51,09

	R <sup>2</sup> =0.1150	p=0.0000	p=0.0005	p=0.0017	
Central	Varón	0.578715	0.0037068	-0.0000257562	71,96
	R <sup>2</sup> =0.3323	p=0.0000	p=0.0005	p=0.0274	
	Mujer	0.590959	0.00407188	-0.0000314961	64,64
	R <sup>2</sup> =0.4333	p=0.0000	p=0.0000	p=0.0003	
Lat_IZQ		0.534806	0.00418343	-0.0000334011	62,62
	R <sup>2</sup> =0.2777	p=0.0000	p=0.0000	p=0.0001	
Lat_DERE		0.5417	0.00332561	-0.000021258	78,22
	R <sup>2</sup> =0.2922	p=0.0000	p=0.0000	p=0.0167	
Posterior	Varón	0.534323	0.00361427	-0.0000259667	69,59
	R <sup>2</sup> =0.2564	p=0.0000	p=0.0023	p=0.0467	
	Mujer	0.552774	0.00346011	-0.0000240757	71,86
	R <sup>2</sup> =0.3498	p=0.0000	p=0.0004	p=0.0211	

Observando los máximos de Tabla 21, se señala que se alcanza antes en la variable de complejidad *LZ* en la región Anterior, es decir, que sus valores son los que comienzan a descender antes y además este descenso se produce antes en las mujeres que en los hombres ( 51, 09 años para mujeres y 64.03 en hombres). Además el efecto interacción muestra que el declive en las mujeres con la edad es tan manifiesto que los valores de la variable de complejidad *LZ* en la región Anterior para las mayores de 70 años es menor en las mujeres que en los hombres.

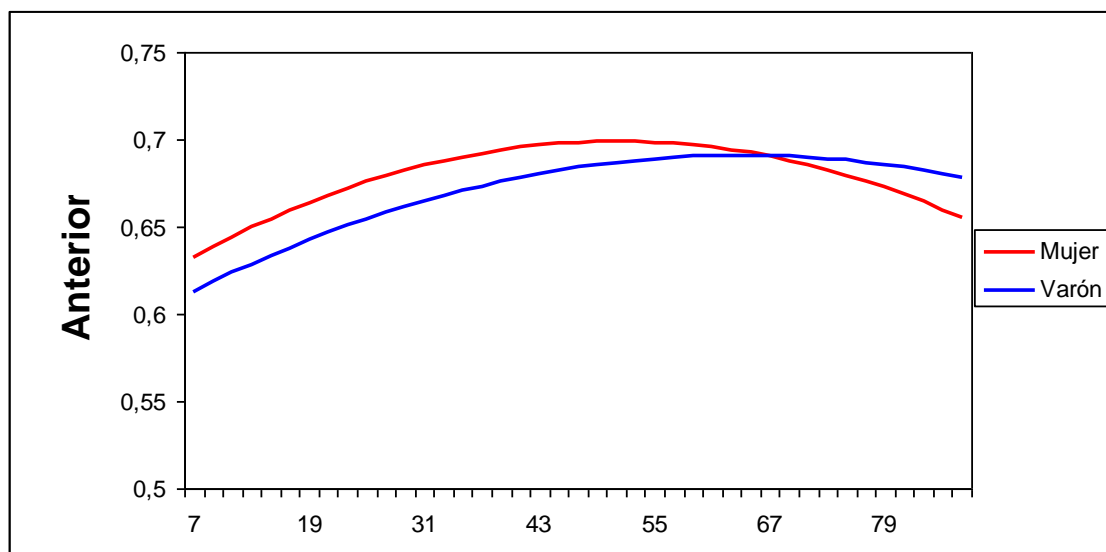




Figura 46 a. Polinomios ajustados para las variables de complejidad  $LZ$  en la región Anterior, categorizados según sexo y edad.

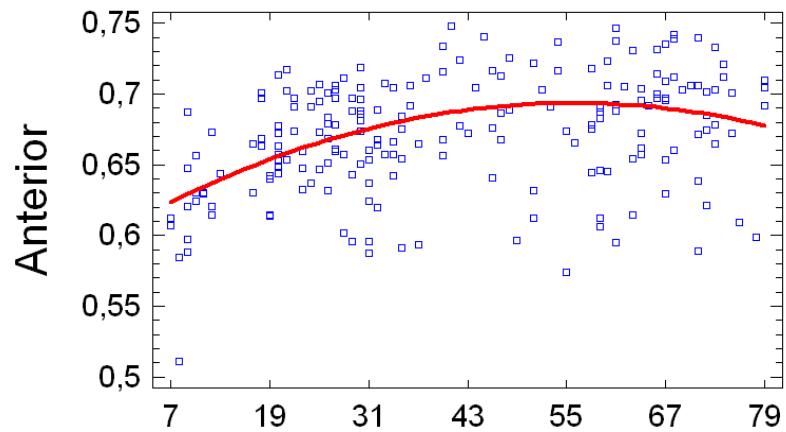


Figura 46 b. Nube de puntos y polinomio ajustado para los valores de complejidad  $LZ$  en la región Anterior, categorizados según edad.

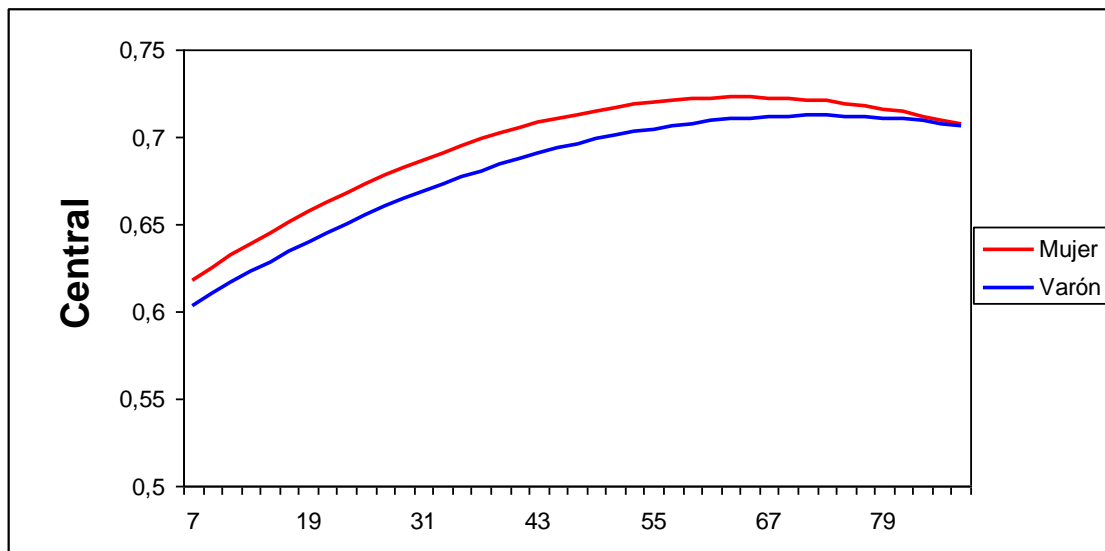


Figura 47 a. Polinomios ajustados para las variables de complejidad  $LZ$  en la región Central, categorizados según sexo y edad.

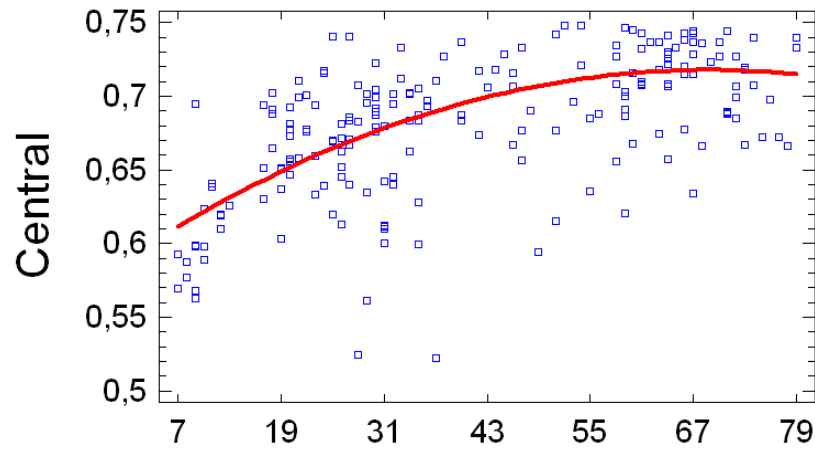


Figura 47 b. Nube de puntos y polinomio ajustado para los valores de complejidad LZ en la región Central según edad.

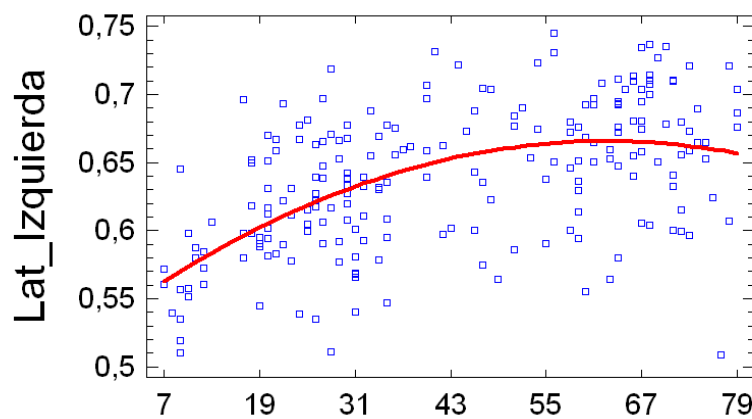


Figura 48. Nube de puntos y polinomio ajustado para los valores de complejidad LZ en la región Lateral Izquierda según edad.

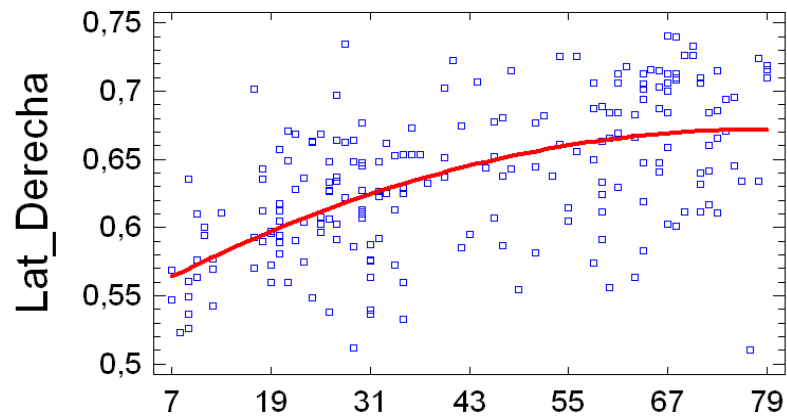


Figura 49. Nube de puntos y polinomio ajustado para los valores de complejidad LZ en la región Lateral Derecha según edad.

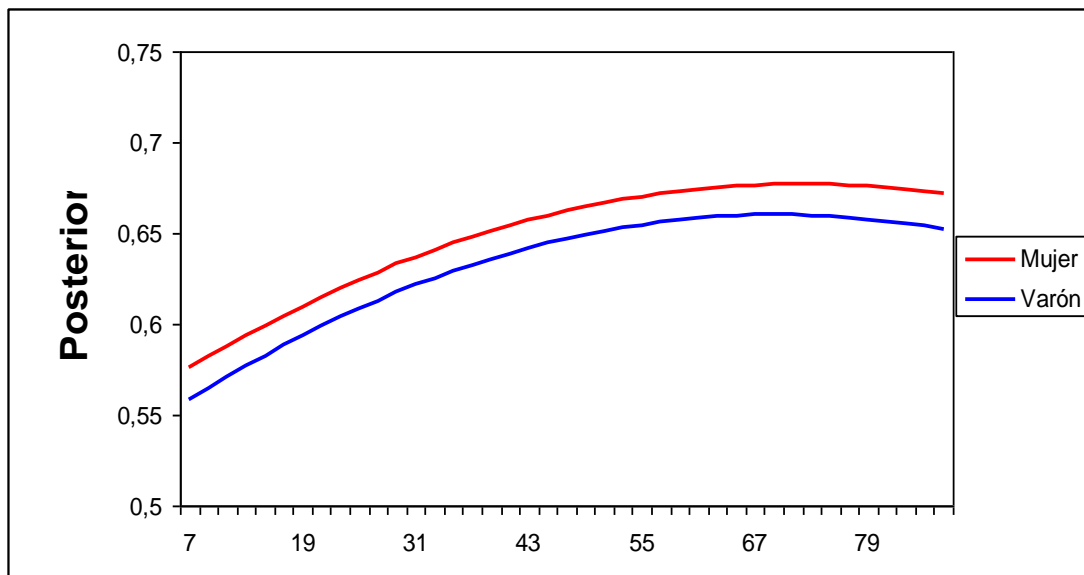


Figura 50 a. Polinomios ajustados para los valores de complejidad LZ en la región Posterior, categorizados según sexo y edad.

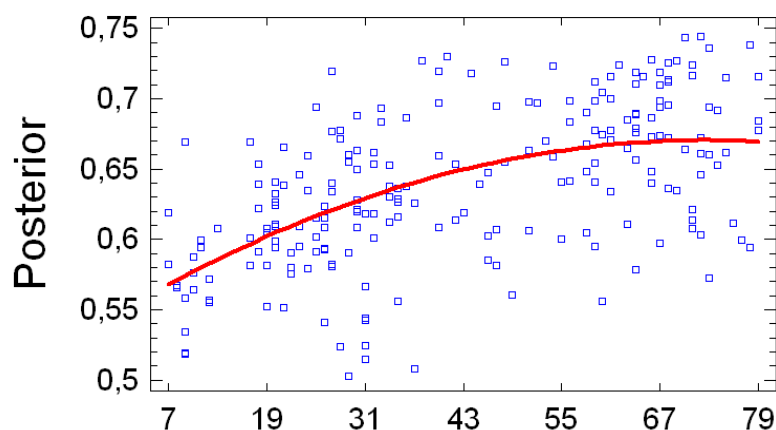


Figura 50 b. Nube de puntos y polinomio ajustado para los valores de complejidad *LZ* en la región Posterior según edad.

### 6.1.3 Comparación de los valores entre las variables *LZ*.

En la Figura 51 se representan los valores medios de las 5 variables *LZ*, para las categorías de las variables grupo. Observando dicha figura vemos que los valores de Anterior y Central son mayores que los de las otras tres variables. Mediante un Anova de medidas repetidas (las 5 variables) con una covariada (edad), vemos que hay diferencia significativa entre las 5 variables de complejidad *LZ* ( $p=0.000$ ). Los contrastes a posteriori de Bonferroni nos indican que hay diferencia significativa entre Anterior y Central ( $p=0.000$ ) y frente a las otras 3 (todos los  $p$ -valores= $0.000$ ). Además si este estudio se hace separando hombres y mujeres se obtienen los mismos resultados (ver Figuras 52 y 53).

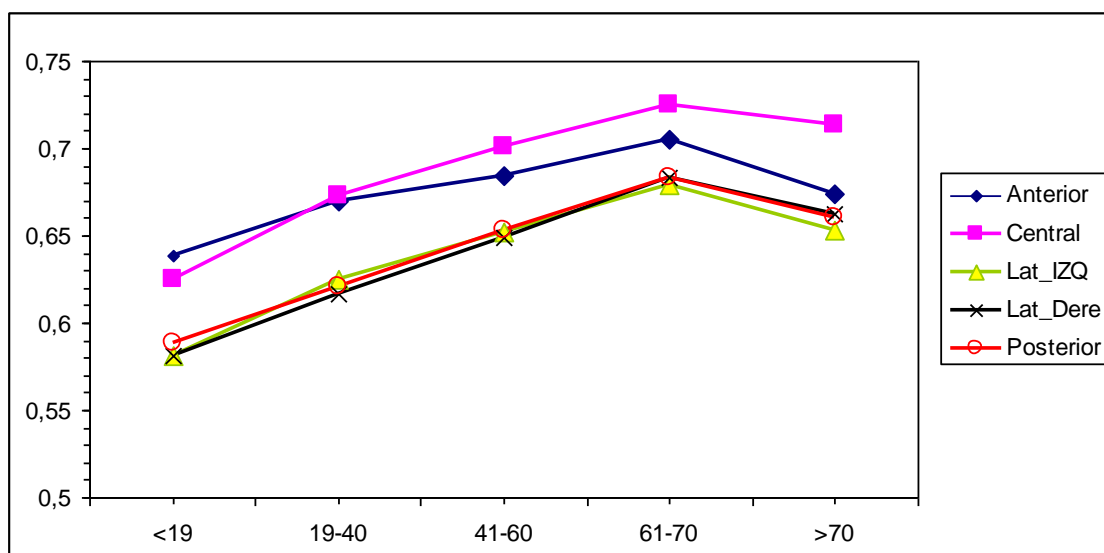


Figura 51: Valores medios de las 5 *variables LZ*, para las categorías de las variables grupo. Juntos hombres y mujeres.

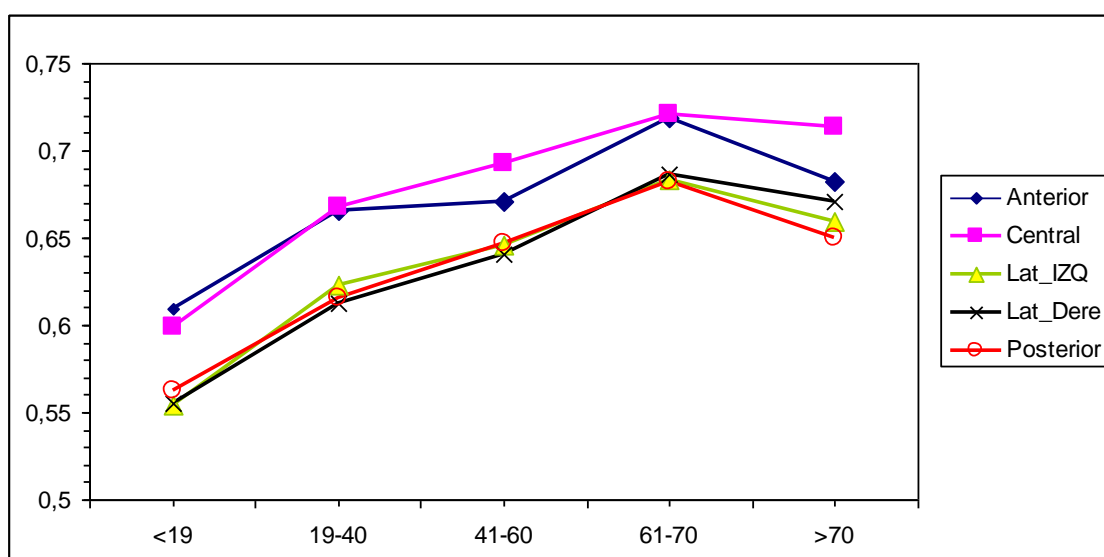


Figura 52. Valores medios de las 5 *variables LZ*, para las categorías de las variables grupo. Hombres.

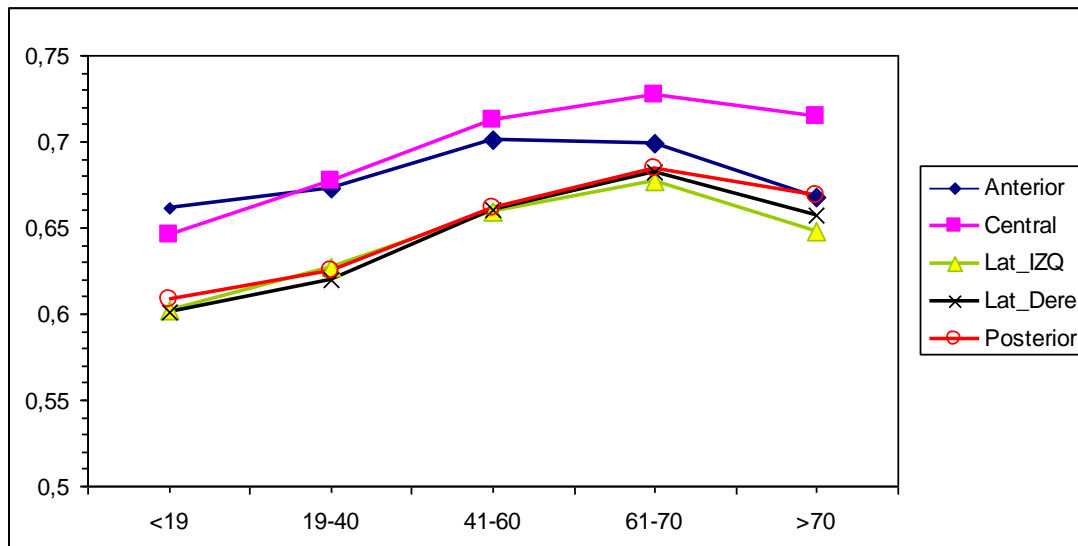


Figura 53. Valores medios de las 5 variables LZ, para las categorías de las variables grupo. Mujeres.

#### 6.1.4. Comparación Controles, Grupo Esquizofrenia, Grupo TOC

##### 6.1.4.1. Efecto de la edad en los Grupos

La relación de la edad con las medidas de complejidad se lleva a cabo a través del ajuste de modelos de regresión. A la vista de las nubes de puntos o diagramas de dispersión parece adecuado el uso de modelos lineales. La adecuación de los modelos obtenidos se evalúa mediante el coeficiente de correlación lineal  $r$ , se proporciona la estimación de la pendiente de la recta a través del coeficiente de regresión  $\beta$  y se contrasta la significación estadística de dicho coeficiente mediante el valor  $p$  del estadístico  $t$  de dicho coeficiente. Se muestran los resultados de dichos ajustes por grupos.

Tabla 22. Estadística descriptiva de la Edad y las 5 medidas de complejidad según los grupos.

Grupo		edad	Anterior	Central	Left	Right	Posterior
Control	Media	31,8667	,6911	,6936	,6503	,6524	,6473
	N	15	15	15	15	15	15
	Desv. típ.	6,02218	,02649	,03089	,03059	,03081	,03978
	Mínimo	23,00	,63	,65	,60	,60	,59
	Máximo	42,00	,72	,75	,70	,70	,72
Esquizofrenia	Media	31,9333	,7198	,7312	,6813	,6852	,6755
	N	15	15	15	15	15	15
	Desv. típ.	6,60591	,03824	,03993	,04003	,04278	,04238
	Mínimo	23,00	,64	,66	,61	,60	,61
	Máximo	45,00	,75	,78	,74	,74	,74
TOC	Media	32,3333	,6709	,6813	,6227	,6316	,6356
	N	15	15	15	15	15	15
	Desv. típ.	8,69044	,04774	,05146	,06161	,06185	,06100
	Mínimo	23,00	,58	,62	,54	,55	,54
	Máximo	51,00	,74	,76	,72	,73	,72
Total	Media	32,0444	,6939	,7020	,6514	,6564	,6528
	N	45	45	45	45	45	45
	Desv. típ.	7,03548	,04272	,04599	,05102	,05098	,05045
	Mínimo	23,00	,58	,62	,54	,55	,54
	Máximo	51,00	,75	,78	,74	,74	,74

## Controles

### 1.- Anterior

La correlación es positiva y el ajuste bastante bueno,  $r=0.828$ . El coeficiente de regresión  $\beta=0.004$ ,  $t=5.332$ ,  $p<0.0001$ .

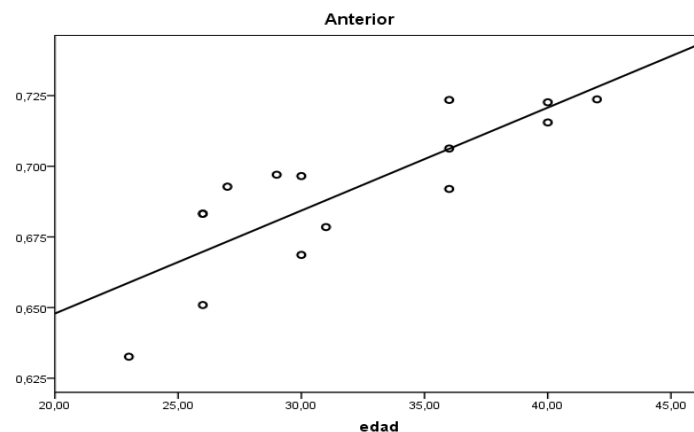


Figura 54. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre valores de complejidad *LZ* en la región anterior del grupo Control.

## 2.- Central

La correlación es positiva y el ajuste razonablemente bueno,  $r=0.641$ . El coeficiente de regresión  $\beta= 0.003$ ,  $t= 3.014$ ,  $p<0.01$ .

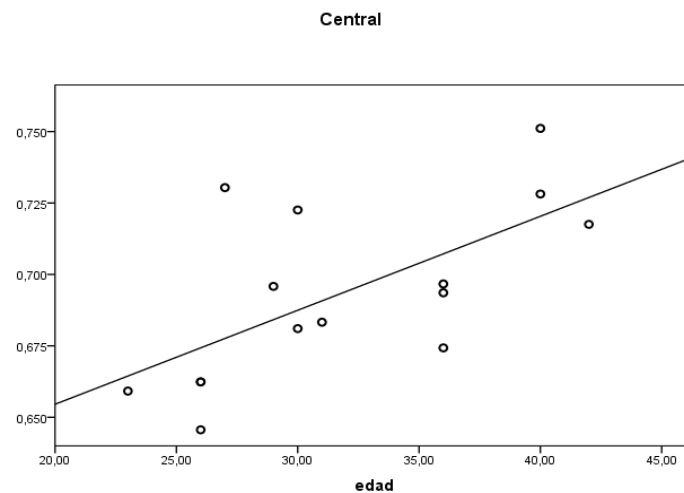


Figura 55. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad *LZ* en la región Central del grupo Control.

## 3.- Lateral izquierdo

La correlación es positiva y el ajuste no es muy bueno,  $r=0.500$ . El coeficiente de regresión  $\beta= 0.003$ ,  $t= 2.081$ ,  $p=0.058$ , próximo a la significación estadística.

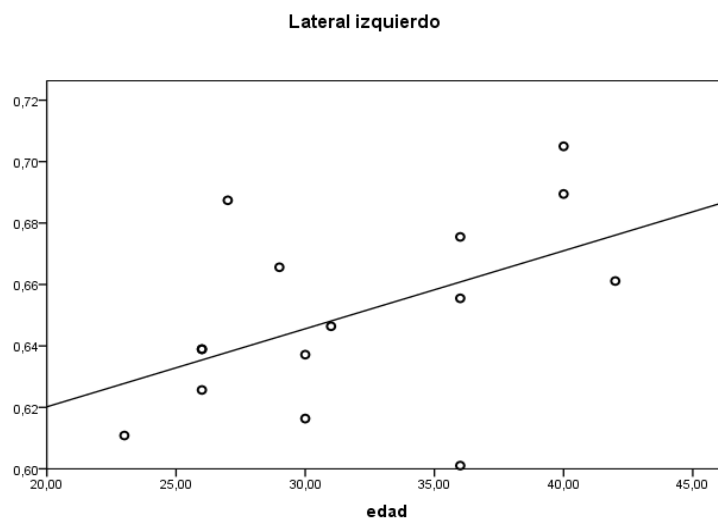


Figura 56. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad *LZ* en la región Lateral izquierda del grupo Control.



#### 4.- Lateral derecho

La correlación es positiva y el ajuste no es muy bueno,  $r=0.511$ . El coeficiente de regresión  $\beta= 0.003$ ,  $t= 2.142$ ,  $p=0.052$ , próximo a la significación estadística.

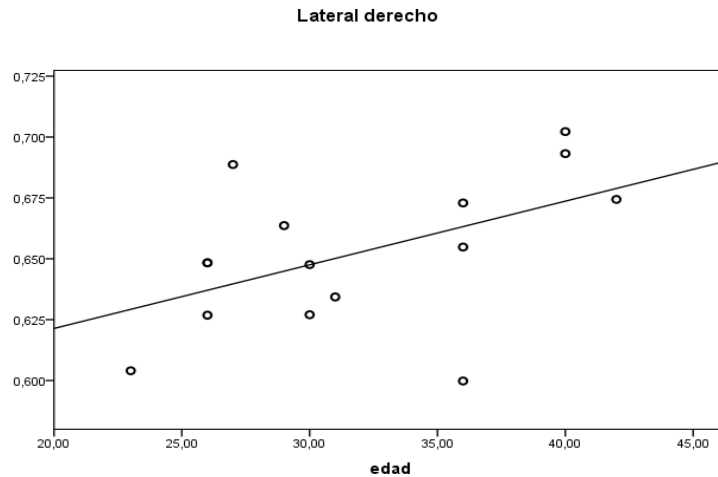


Figura 57. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Lateral derecha del grupo Control.

#### 5.- Posterior

La correlación es positiva y el ajuste razonablemente bueno,  $r=0.620$ . El coeficiente de regresión  $\beta= 0.004$ ,  $t= 2.850$ ,  $p=0.014$ .

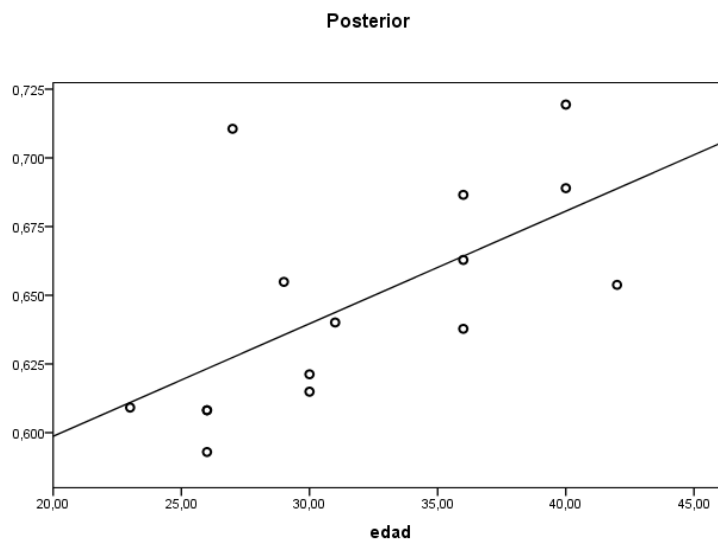


Figura 58. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Posterior del grupo Control.

### Grupo de pacientes con Esquizofrenia.

#### 1.- Anterior

La correlación es negativa y el ajuste bastante bueno,  $r=-0.738$ . El coeficiente de regresión  $\beta=-0.004$ ,  $t=-3.94$ ,  $p=0.002$ .

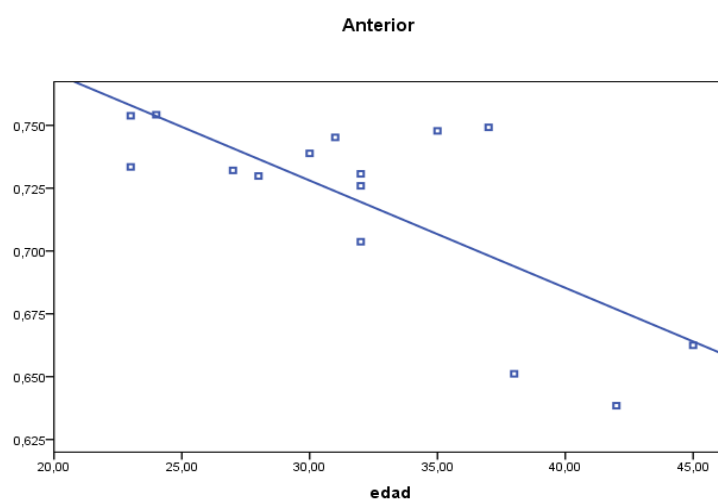


Figura 59. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Anterior del grupo de pacientes con Esquizofrenia.

## 2.- Central

La correlación es negativa y el ajuste razonablemente bueno,  $r=-0.715$ . El coeficiente de regresión  $\beta=-0.004$ ,  $t=-3.687$ ,  $p=0.003$ .

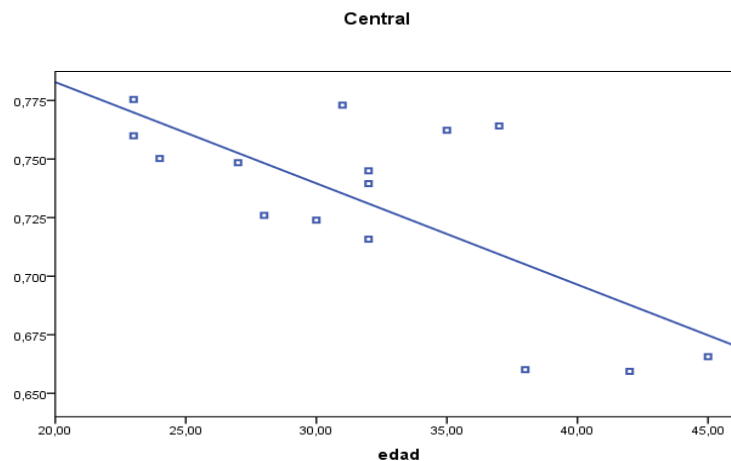


Figura 60. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Central del grupo de pacientes con Esquizofrenia.

## 3.- Lateral izquierdo

La correlación es negativa y el ajuste razonablemente bueno,  $r=-0.742$ . El coeficiente de regresión  $\beta=-0.004$ ,  $t=-3.992$ ,  $p=0.002$ .

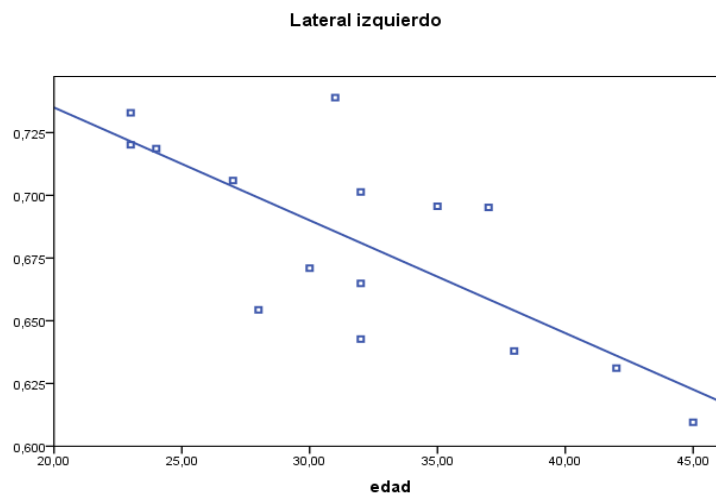


Figura 61. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Lateral Izquierda del grupo de pacientes con Esquizofrenia.

## 4.- Lateral derecho

La correlación es negativa y el ajuste razonablemente bueno,  $r=-0.760$ . El coeficiente de regresión  $\beta= -0.005$ ,  $t= -4.222$ ,  $p=0.001$ .

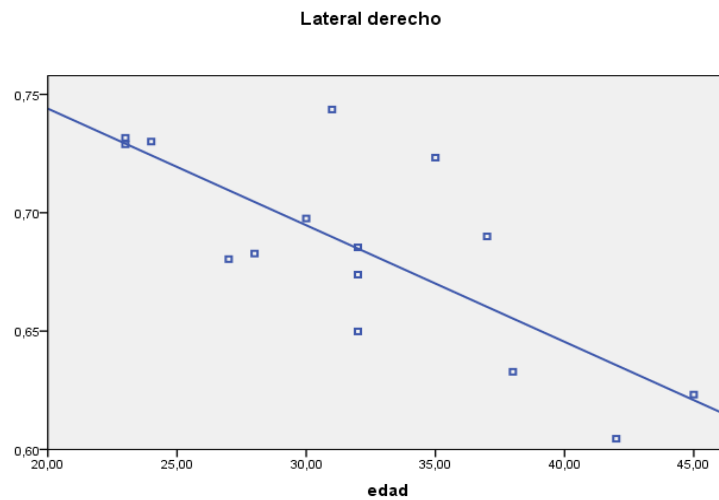


Figura 62. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Lateral Derecha del grupo de pacientes con Esquizofrenia.

## 5.- Posterior

La correlación es negativa y el ajuste razonablemente bueno,  $r=-0.665$ . El coeficiente de regresión  $\beta= -0.004$ ,  $t= -3.206$ ,  $p=0.007$ .

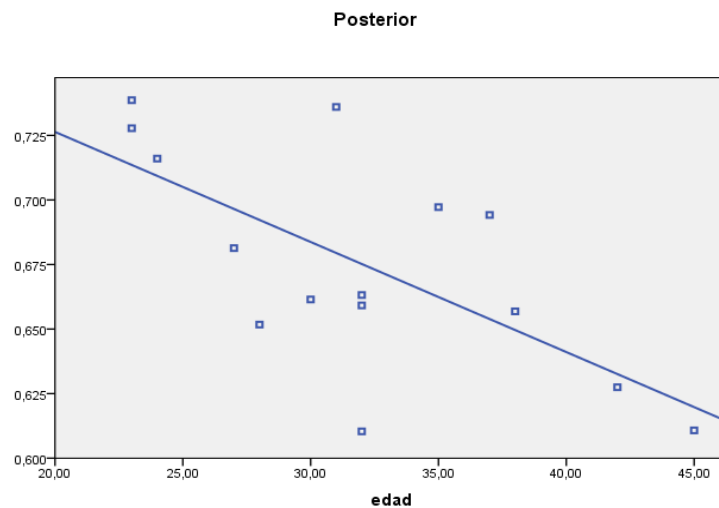


Figura 63. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Posterior del grupo de pacientes con Esquizofrenia.

## Grupo de pacientes con Trastorno Obsesivo compulsivo.

### 1.- Anterior

La correlación lineal no es estadísticamente significativa (incorrelación lineal),  $r=0.107$ ,  $p=0.705$ . La nube de puntos tampoco permite sugerir otros modelos no lineales para explicar la relación de la complejidad anterior y la edad.

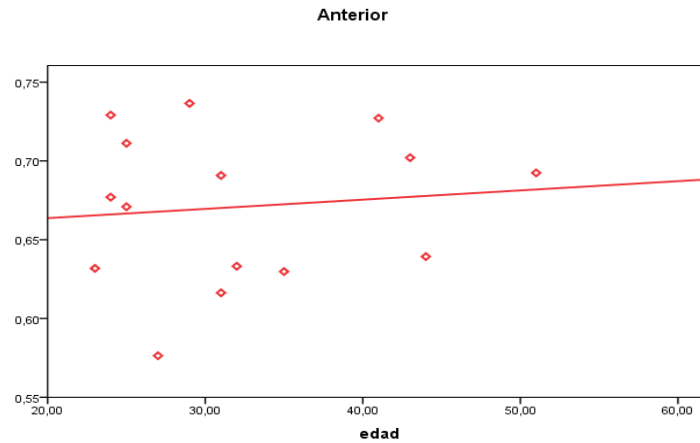


Figura 64. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Anterior del grupo de pacientes con TOC.

## 2.- Central

La correlación lineal no es estadísticamente significativa (incorrelación lineal),  $r=0.202$ ,  $p=0.471$ . La nube de puntos tampoco permite sugerir otros modelos no lineales para explicar la relación de la complejidad central y la edad.

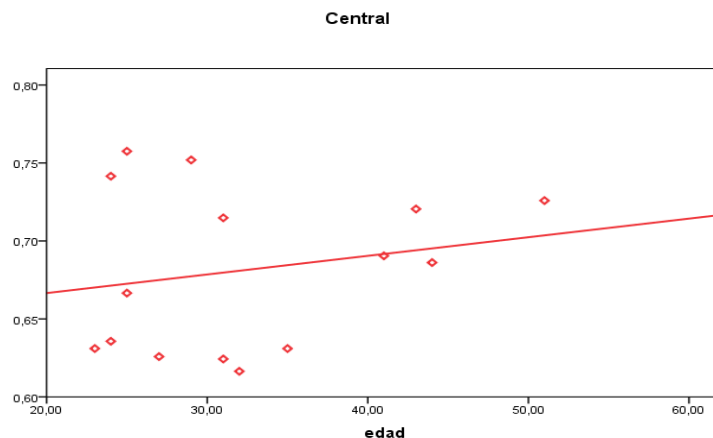


Figura 65. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Central del grupo de pacientes con TOC.

## 3.- Lateral izquierdo

La correlación lineal no es estadísticamente significativa (incorrelación lineal),  $r=0.103$ ,  $p=0.714$ . La nube de puntos tampoco permite sugerir otros modelos no lineales para explicar la relación de la complejidad lateral izquierda y la edad.

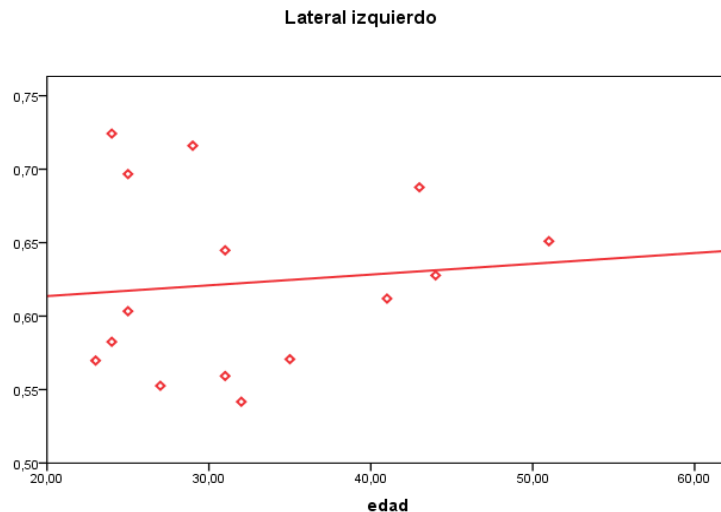


Figura 66. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Lateral izquierda del grupo de pacientes con *TOC*.

#### 4.- Lateral derecho

La correlación lineal no es estadísticamente significativa (incorrelación lineal),  $r=0.326$ ,  $p=0.236$ . La nube de puntos tampoco permite sugerir otros modelos no lineales para explicar la relación de la complejidad lateral derecha y la edad.

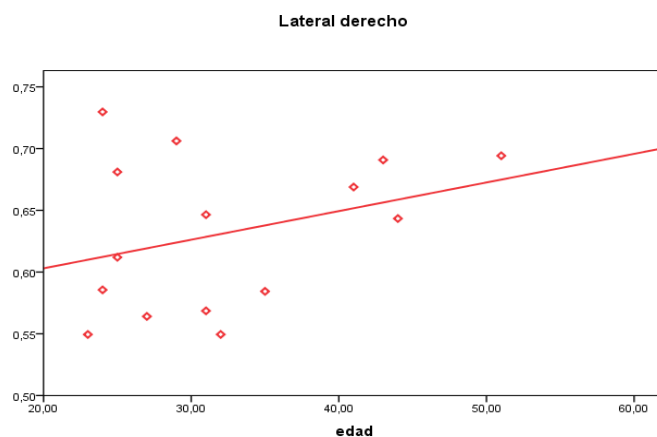


Figura 67. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Lateral Derecha del grupo de pacientes con *TOC*.

#### 5.- Posterior

La correlación lineal no es estadísticamente significativa (incorrelación lineal),  $r=0.160$ ,  $p=0.568$ . La nube de puntos tampoco permite sugerir otros modelos no lineales para explicar la relación de la complejidad posterior y la edad.

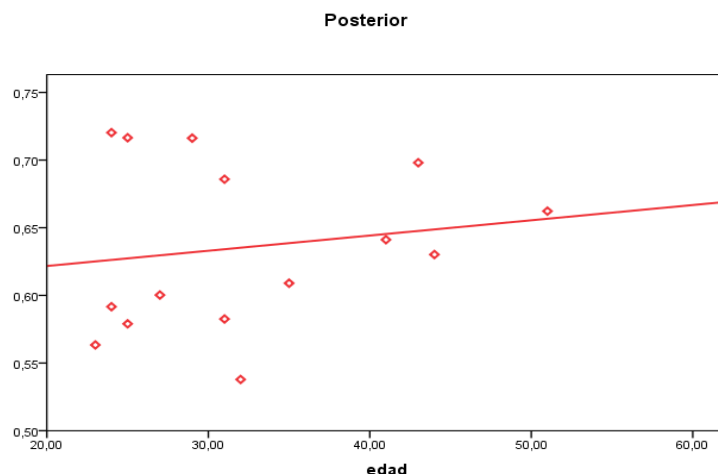


Figura 68. Modelo de regresión lineal que muestra los efectos de la edad sobre los valores de complejidad LZ en la región Posterior del grupo de pacientes con *TOC*.

#### 6.1.5. Comparación entre Grupos: Análisis de regresión logística.

Se ajusta un modelo de regresión logística politómica a los datos con objeto de “separar” los tres grupos de pacientes a partir de las variables demográficas, sexo y edad, y las variables de complejidad, anterior, central, lateral izquierdo, lateral derecho, posterior. Por consiguiente, la variable dependiente será el grupo (control, *TOC*, Esquizofrénico) y las variables predictoras las citadas anteriormente. Se utilizará el grupo control como categoría de referencia. Sin investigación previa sobre el efecto de estas variables sobre la variable dependiente, se escoge un procedimiento por pasos para la obtención del modelo final.

Se obtendrán dos ecuaciones (dos funciones “logit”), Logit 1 para la comparación de pacientes con esquizofrenia y controles, y Logit 2 para la comparación de *TOC* y controles. El proceso de selección de variables comienza con el análisis univariante de cada variable predictora, usando como criterio de selección el test de razón de verosimilitudes (*TRV*). Todas las variables de complejidad mostraron una capacidad predictiva sobre el grupo de pertenencia, anterior ( $p=0.003$ ), central ( $p=0.004$ ), lateral izquierdo ( $p=0.003$ ), lateral derecho ( $p=0.008$ ) y posterior ( $p=0.069$ ), mientras que no mostraron relación alguna con dicho grupo las variables demográficas, sexo ( $p=0.884$ ) y edad ( $p=0.981$ ). El caso del sexo era esperado por el balance del mismo en los tres grupos ( $\chi^2_2 = 0.241$ ,  $p = 0.887$ ); el caso de la edad requiere un análisis

más profundo, teniendo en cuenta, sobre todo, la diferente naturaleza de la relación de la misma con las variables de complejidad, creciente en los controles, decreciente en los esquizofrénicos y, aparentemente estable en los *TOC*.

Con las cinco variables de complejidad como candidatas al modelo final se ajusta el modelo logístico multivariante. El método por pasos selecciona únicamente la variable anterior ( $p$ -valor del  $TRV=0.003$ ) como factor significativo para el modelo politómico.

Sin embargo, el coeficiente de regresión fue significativo para el Logit 1 ( $\beta=25.03$ ,  $p=0.042$ ) pero no para el Logit 2 ( $\beta=-11.85$ ,  $p=0.2$ ) indicando que la variable anterior permitiría una buena clasificación de pacientes con “esquizofrenia” frente al grupo “controles” pero no así de pacientes con “*TOC*” frente a controles. También, el signo de los coeficientes resulta muy explicativo, el signo positivo del primer coeficiente indica que cuanto mayor sea el valor de la variable anterior mayor será la probabilidad de que el individuo padezca esquizofrenia frente a control; por contra, en la comparación *TOC*-control, cuanto menor sea el valor de la variable anterior mayor será la probabilidad de que el individuo sea *TOC* frente a control. Por todo lo anterior parece más apropiado el ajuste de dos modelos logísticos binarios para el objetivo propuesto, pacientes con Esquizofrenia frente al grupo control y pacientes con Esquizofrenia frente a pacientes con *TOC*.

#### 6.1.5.1 Pacientes con esquizofrenia frente a controles.

En el análisis univariante preliminar todas las variables de complejidad excepto posterior ( $p=0.078$ ) mostraron una capacidad predictiva (todos los valores  $p$  del  $TRV$  fueron menores que 0.05) En el análisis multivariante incluyendo todas las variables de complejidad excepto posterior el procedimiento “por pasos” solo seleccionó la region central ( $\chi^2_1 = 7.401$ ,  $p=0.007$ ) como predictor significativo para el modelo final.

A la vista de los resultados discutidos arriba con respecto al efecto de la edad, el modelo fue probado de nuevo incluyendo edad como variable adicional. Este modelo no supuso ninguna mejora significativa con respecto al modelo previo que excluía la edad ( $\chi^2_1 = 0.219$ ,  $p=0.640$ ), indicando que la edad per se añade poca información una vez



que la variable de Complejidad *LZ* en la región central ha sido incluida en el modelo. Este resultado era esperable ya que edad es una variable equilibrada entre los grupos. No obstante si se contemplan las rectas de regresión que asocian edad y puntuación de Complejidad *LZ* y su comportamiento diferencial en los tres grupos se comprueba que su efecto es más modificador que de confusión y por tanto la interacción edad x central de complejidad *LZ* debe ser probada.

El proceso de construcción del modelo continúa averiguando la escala correcta en el Logit. Este análisis mostró evidencia de linealidad en todos los casos. Finalmente se probó esa interacción edad x central de complejidad *LZ*. La interacción fue fuertemente significativa ( $\chi^2_1=17.331$ ,  $p=0.001$ ) indicando que edad tiene un claro efecto modificador. Por tanto, el modelo definitivo que mejor discrimina a controles y pacientes con esquizofrenia incluye centralde complejidad *LZ*, edad y la interacción edad x central de complejidad *LZ*. El estadístico de Hosmer & Lemeshow fue 4.265 ( $p=0.832$ ) y la bondad de ajuste de Nagelkerke  $R^2$  fue 0.753, indicando que el 75.3% de la variabilidad en el diagnóstico está explicado por este modelo logístico. El área bajo la curva ROC fue 0.956 (95% CI=0.886; 1.000). La sensibilidad y especificidad del modelo fue de 86.7% con un punto de corte de 0.50 con dos sujetos mal clasificados por grupo.

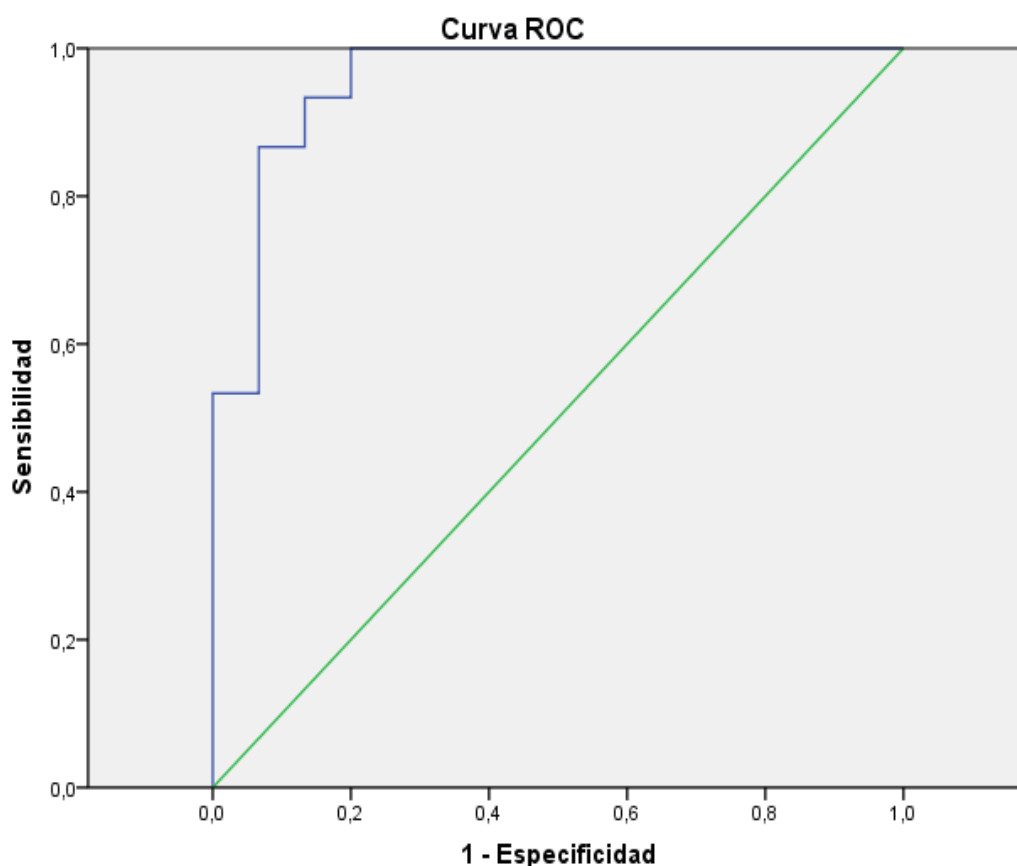


Figura 69. Curva ROC del modelo logístico para la comparación de controles y pacientes con Esquizofrenia

#### 6.1.5.2. Pacientes con Esquizofrenia frente a *TOC*.

En el análisis univariante preliminar todas las variables de complejidad mostraron una capacidad predictiva (todos los valores *p* del *TRV* fueron menores que 0.01 salvo *p*=0.04 para posterior). En el análisis multivariante incluyendo todas las variables de complejidad el procedimiento “por pasos” solo seleccionó la región anterior ( $\chi^2_1 = 13.776$ , *p*=0.003) como predictor significativo para el modelo final.

A la vista de los resultados discutidos arriba con respecto al efecto de la edad, el modelo fue probado de nuevo incluyendo edad como variable adicional. Este modelo no supuso ninguna mejora significativa con respecto al modelo previo que excluía la edad ( $\chi^2_1 = 0.375$ , *p*=0.640), indicando que la edad per se añade poca información una vez que la variable central de complejidad *LZ* ha sido incluida en el modelo. Este resultado

era esperable ya que edad es una variable equilibrada entre los grupos. No obstante si de nuevo contemplamos las rectas de regresión que asocian edad y puntuación de complejidad *LZ* y su comportamiento diferencial en los grupos esquizofrenia y *TOC* comprobamos que su efecto es más modificador que de confusión y por tanto la interacción edad x central de complejidad *LZ* debe ser probada.

El proceso de construcción del modelo continúa averiguando la escala correcta en el Logia. Este análisis mostró evidencia de linealidad en todos los casos. Finalmente se probó esa interacción edad x central de complejidad *LZ*. La interacción fue significativa ( $\chi^2_1 = 4,87$ ,  $p=0.001$ ) indicando que edad tiene un efecto modificador. Por tanto, el modelo definitivo que mejor discrimina a controles y pacientes con esquizofrenia incluye anterior de complejidad *LZ*, edad y la interacción edad x anterior de complejidad *LZ*. El estadístico de Hosmer & Lemeshow fue 8.238 ( $p=0.411$ ) y la bondad de ajuste de Nagelkerke  $R^2$  fue 0.491, indicando que el 49.1% de la variabilidad en el diagnóstico está explicado por este modelo logístico. El área bajo la curva ROC fue 0.822 (95% CI=0.668; 1.000). La sensibilidad y especificidad del modelo fue de 80.0% con un punto de corte de 0.50 con tres sujetos mal clasificados por grupo.

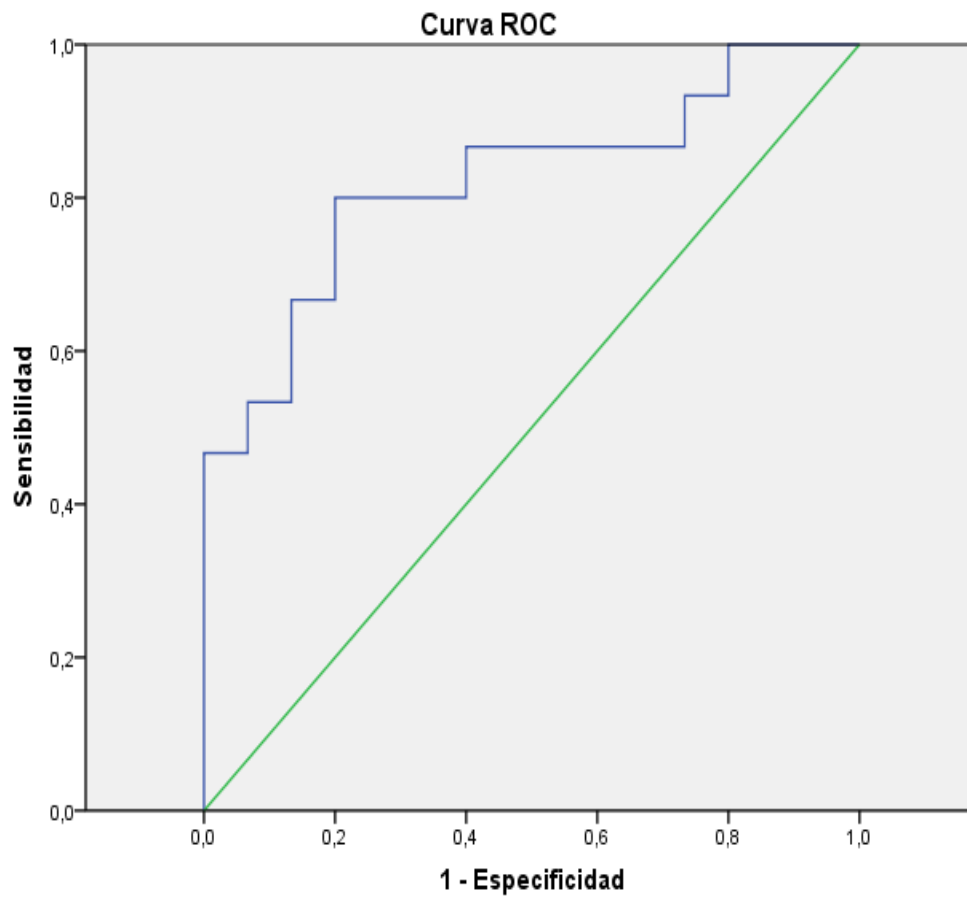


Figura 70. Curva ROC del modelo logístico para la comparación de pacientes *TOC* y pacientes con Esquizofrenia.

**VII. CAPITULO SEPTIMO**  
**7. DISCUSIÓN**

## 7. DISCUSIÓN.

En la presente Tesis Doctoral se han estudiado las dinámicas neurofisiológicas en sujetos normales y se han comparado los resultados obtenidos en pacientes que padecen esquizofrenia y trastorno obsesivo compulsivo (*TOC*), con la perspectiva de verificar si se reproducen los hallazgos encontrados en la literatura científica. El estudio contiene tres ensayos realizados con Magnetoencefalografía (*MEG*) en estado basal, y se han aplicado para el análisis de datos, la misma metodología de análisis no lineal. De este modo se evalúa el comportamiento de la complejidad de *Lempel-Ziv (LZ)* en cada grupo.

Todos los sujetos que participaron en este estudio fueron evaluados previamente descartándose patología clínica y neurológica, antecedentes de consumo de sustancias psicotrópicas y se establecieron tres grupos de estudio. El primer grupo integrado por sujetos sanos de ambos sexos y diferentes edades, en el segundo grupo se verificaron los criterios diagnósticos de esquizofrenia y el tercer grupo de *TOC* según el *DSM-IV*. Se obtuvieron con el análisis *LZ*, los valores de complejidad para cada canal y para cada sujeto (148 valores de *LZ* para cada sujeto). Para simplificar los resultados se agruparon los canales en regiones: anterior, central, derecha, izquierda y posterior. Estas regiones se encuentran incluidas como grupos de sensores pre-establecidos en el programa de análisis de señales del paquete 4D-Neuroimaging. Esta manera de agrupar se basa en la localización espacial de los sensores sin calcular las fuentes de señal (Fernández et al., 2009; Franciotti, Lacono, & Della Penna, 2006; Osipova, Rantanen & Ahveninen, 2006; Stam, van Cappellen van Walsum & Pijnenburg, 2002).

Las señales *MEG* derivan de un conjunto de poblaciones neuronales situadas en diferentes estructuras cerebrales que adoptan un comportamiento sincrónico (Cantero et al., 2009). Según lo descrito por Segalowitz et al., (2010), las señales de *EEG / MEG* se componen de la suma de múltiples oscilaciones eléctricas en frecuencias diferentes. Por lo tanto, el procedimiento de análisis más usual es el espectral, que obtiene la potencia de cada banda de frecuencia.

Algunos principios básicos intrínsecos de la fisiología de las *dinámica EEG / MEG* son conocidos. Por ejemplo, las propiedades de las oscilaciones *EEG* están determinados por tres factores básicos según Pfurtscheller & Lopes da Silva, (1999): 1. Los inherentes a las propiedades de la membrana neuronal y sus procesos sinápticos, 2.

La fuerza de las interconexiones entre los elementos de la red, y 3. La influencia que ejerce en la modulación los sistemas de neurotransmisores.

El análisis espectral tradicional ha proporcionado conocimientos fundamentales de la función cerebral. Sin embargo, los nuevos métodos de procesamiento de señales, en particular, las técnicas de análisis no lineal, representan una nueva perspectiva que añadió valor al análisis de las señales del cerebro (Babloyantz, 1983; Babloyantz, 1985). Entendiendo que las señales de *EEG-MEG* son generadas por sistemas complejos, se ha utilizado el término "complejidad".

Tononi et al., (1998) han concebido una definición de complejidad que supone un equilibrio entre la regularidad y el azar, o entre la segregación y la integración funcional, que se ha cristalizado en una medida, denominada complejidad neural (*CN*) (Tononi et al., 1994). Otras definiciones también fueron sugeridas como la dimensión de correlación (Babloyantz, 1985). Definiciones de complejidad también emergieron del campo de la teoría de la información. Por ejemplo, la complejidad algorítmica (Kolmogorov, 1965) definida como el algoritmo de menor longitud que es capaz de generar una cadena de bits particular en el ordenador. Similar a esto, la complejidad *LZ* es una medida no-lineal de secuencias finitas relacionadas con el número de subcadenas distintas y la tasa de aparición a lo largo de la secuencia, con valores más altos (en una escala de 0-1) correspondiente a una mayor complejidad en los datos (Lempel y Ziv, 1976).

Aboy et al., (2006) investigaron los factores que afectan valores complejidad *LZ*, y concluyeron que la complejidad *LZ* representa una estimación del número de diferentes componentes de frecuencia que integran las señales del cerebro.

Dado que las estimaciones de complejidad representan sólo un procedimiento alternativo para analizar las oscilaciones cerebrales, podría representar hipotéticamente algunos fenómenos fisiológicos a través de las propiedades de las oscilaciones (es decir, las propiedades de la membrana de las neuronas, la fuerza de las conexiones y las influencias de la modulación de sistemas de neurotransmisores), también debería otorgar alguna información indirecta acerca de la correlación entre ésta y la conectividad. Contemplando a priori que la interpretación de la complejidad resulta de un equilibrio entre la segregación y la integración funcional, Tononi et al., (1994) & Sporns et al., (2000) realizaron un estudio de simulación con el fin de investigar la base anatómica de la integración funcional y, más precisamente, para dilucidar qué tipo de

sustrato anatómico daría lugar a un resultado funcional más complejo. De acuerdo con sus deducciones utilizando *CN*, en una red neuronal inspirada en la corteza visual del macaco, el aspecto a tenerse en cuenta para asegurar una buena conectividad anatómica, era el sistema que producía valores de complejidad funcional más elevados. En términos, neuroanatómicos esto significa que un sistema nervioso complejo debe estar altamente interconectado (Tononi et al., 1994). Recientemente, Barnett et al., (2009) confirmaron estos efectos. Aunque también se ha verificado lo opuesto en algunas patologías en las cuales se han encontrado altos valores de dimensión de correlación que sugieren un síndrome de desconexión en la red. Estos resultados aparentemente contradictorios se pueden explicar no sólo por la estimación de diferentes sistemas de complejidad aplicados (una estimación lineal como *CN* frente a una estimación no lineal, como dimensión de correlación), pero sobre todo por la falta de conocimiento sobre la correlación entre la "real" integridad de la conectividad anatómica y la complejidad funcional del cerebro.

Hoy en día esa correlación puede ser investigada por medio de una combinación de técnicas, como tensor de difusión (*DTI*) y *MEG*. Fernández et al., (2011) han investigado la hipotética relación entre la complejidad funcional del cerebro y de la microestructura de la conectividad anatómica, utilizando técnicas tales como complejidad *LZ* derivados de *MEG* y anisotropía fraccional (*AF*) procedentes de *DTI* en un grupo de dieciséis adultos sanos (todas mujeres, edad media de  $65,56 \pm 6,06$  años, los intervalos de 58 a 82). Los resultados revelaron una correlación positiva entre la *FA* y las puntuaciones de la complejidad *LZ* en regiones como el esplenio del cuerpo calloso, cíngulo, regiones parahipocampal y el estrato sagital. Este estudio apoya la idea de una correlación positiva entre la complejidad funcional del cerebro y la microestructura de la conectividad anatómica. Demostrando que una combinación de técnicas neuroanatómicas y neurofisiológicas pueden arrojar algo de luz sobre los factores determinantes de las oscilaciones fisiológicas del cerebro.

Cuando esta correlación fue propuesta por primera vez por Tononi et al., (1994), y se investigó por medio de simulaciones por ordenador, los autores afirmaron claramente que una validación completa de la hipótesis se debe obtener "directamente desde el cerebro in vivo". Aspecto que se ha tenido en consideración en esta exploración aunque se reconoce como limitación que los análisis de correlación no tienen el alcance para determinar una relación causal entre la complejidad funcional y la microestructura



de la conectividad anatómica. Más bien se podría deducir que una existe asociación entre ambos procesos.

Partiendo de este razonamiento y considerando a priori que la potencia *EEG* estriba de un proceso fisiológico básico que está determinado por la actividad sináptica coherente de grupos neuronales, una reducción significativa en el número de sinapsis sería equivalente a una disminución significativa de la potencia del *EEG* estimada. Utilizando el mismo paradigma Whitford et al., (2007) investigaron cómo los cambios neuroanatómicos (es decir, la pérdida de sustancia gris, podas sinápticas, etc.) que ocurren en la transición entre la infancia y la adolescencia tenían una contrapartida neurofisiológica, representada por cambios significativos en el espectro del *EEG*. Estos autores encontraron una correlación positiva significativa entre el volumen de sustancia gris y sus correspondientes potencias regionales *EEG*, principalmente en las bandas de baja frecuencia. Es decir, la disminución del volumen de sustancia gris en función de la edad está acompañada por una disminución curvilínea de la potencia absoluta del *EEG*. Curiosamente, el volumen de sustancia blanca ha aumentado en función de la edad, pero este proceso no se correlaciona con ninguna de las medidas espectrales. Estos hallazgos no sólo confirman las hipótesis anteriores, sino también introducen una perspectiva, la presencia de dos procesos fisiológicamente independientes (los asociados con sustancia gris y los relacionados con sustancia blanca), que son sin duda, el dispositivo de regulación de las propiedades de las señales de *EEG* / *MEG*. Estas medidas espectrales convencionales, tales como el espectro de potencia, parecen estar asociados con el desarrollo de sustancia gris, sin embargo las estimaciones no lineales de la complejidad, tales como la complejidad *LZ*, parecen estar asociados con el proceso de desarrollo de la sustancia blanca en el cerebro (Whitford et al, 2007; Fernández et al., 2011).

Análisis de complejidad *Lempel-Ziv (LZ)* en sujetos sanos.

Se ha estudiado como medida neurofisiológica dinámica, las diferencias en los valores de complejidad de *LZ* mediante *MEG* en una muestra constituida por 222 controles con un rango de edad de 7 a 84 años, de los cuales 100 son varones y 122 mujeres. En esta población se han descartado antecedentes mórbidos de tipo neurológico o psiquiátrica que pudiera suponer un sesgo para los resultados del registro *MEG*.

Los resultados más importantes fueron los que se describen a continuación:

El análisis de la complejidad *LZ* de la actividad basal del *MEG* ha reflejado diferencias entre los sujetos de diferentes sexos y grupos etarios, sobre todo en las edades más precoces. El instrumento utilizado mide la tasa de aparición de nuevos patrones en una secuencia finita de símbolos obtenida a partir de una transformación de la señal original. Valores más elevados se corresponden con una mayor complejidad en los datos analizados. Por tanto al analizar los resultados se subraya que los valores de la complejidad *LZ* en sujetos sanos presentan una variación a expensas de un aumento de la complejidad desde la infancia hasta el fin de la adolescencia que se mantendría de una forma más atenuada hasta los 40 años, en que esta relación se invierte a medida que el sujeto envejece, y se encuentra una disminución de los valores de complejidad que se hace significativa en algunas zonas del cerebro, a partir de los 60 años. Se ha verificado que no existen diferencias estadísticamente significativas en hombres y mujeres salvo en el rango etario comprendido entre 8 y 18 años en que los valores de complejidad son siempre superiores en mujeres que en varones en toda la corteza cerebral.

En relación a la edad, los resultados que se han obtenido constituyen una especie de ampliación de los hallazgos encontrados por Anokhin et al., (1996) en el sentido de que este investigador utilizó un grupo de sujetos que comprendía un espectro etario que se extendía hasta los 60 años, no obstante la muestra considerada en el presente estudio integró sujetos hasta 80 años y a diferencia de lo esbozado por este autor, que puso de manifiesto un incremento lineal de la complejidad, los resultados obtenidos en esta extensión corroboran la hipótesis previa de que el incremento de los valores de la complejidad alcanza un máximo, y luego decrece de manera paulatina durante el envejecimiento. El planteamiento que surge es, ¿que tipo de proceso fisiológico subyace a este comportamiento de los valores de complejidad? Anokhin, concluye

curiosamente, que algunos cambios morfológicos cerebrales también son duraderos a lo largo de la vida, en particular, la mielinización de la sustancia blanca cortical (Yakovlev & Lecours, 1967), que puede estar directamente relacionado con el aumento en el número de interconexiones neuronales estables. Pero en realidad el comportamiento de la complejidad respecto a la edad es cuadrático y no lineal según los resultados expuestos en esta Tesis Doctoral.

#### Interpretación de los resultados:

Los resultados observados en el grupo control coinciden con lo descrito por Anokhin et al., (1996), donde los investigadores observaron un aumento de la complejidad dimensional *EEG* casi lineal con la edad. Ante tales inquisiciones Anokhin et al., (2000), plantearon la siguiente explicación: durante el desarrollo se produce una continua formación y modificación de los esquemas neuronales (especialización e integración). El mecanismo que explica este proceso, podría ser el desarrollo de conexiones córtico-corticales que favorecen una excitación sincrónica neuronal (Singer, 1994). Un aumento de estos grupos neuronales oscilando a distintas frecuencias debería resultar en un aumento de la complejidad. A raíz de este razonamiento se ha observado que la complejidad dimensional de una secuencia temporal finita generada por múltiples osciladores con distintas frecuencias, aumenta simultáneamente con el número de osciladores (Lutzenberger et al., 1995). En este sentido Aboy et al., (2006) trataron de interpretar los valores de complejidad *LZ* en el campo de las señales biomédicas. En esta investigación se orienta al estudio de ¿cómo ciertos factores entre estos: el contenido de frecuencias, ruido, número de oscilaciones, pueden afectar los valores de complejidad *LZ*?. Advirtieron que la complejidad *LZ* mide principalmente el rango de banda de frecuencia de la señal y el rango de banda de las oscilaciones (elementos sincronizados) de la misma. Y concluyeron que, la complejidad *LZ* representa una estimación del número de distintos patrones de frecuencia que componen la señal cerebral, en consecuencia, señales altamente coherentes o sincronizadas por largos períodos de tiempo, arrojarían valores muy bajos de complejidad, o viceversa: señales poco coherentes o poco sincronizadas por largos períodos de tiempo arrojarían valores altos de complejidad.

Tal y como se había mencionado en la introducción la variación de los valores de complejidad son paralelos con la evolución de la sustancia blanca cortical. La aplicación de estos principios sugiere de forma indirecta que algunos cambios morfológicos cerebrales se mantienen a lo largo de la vida, particularmente el proceso de mielinización de la sustancia blanca que puede estar relacionado con un aumento en el número de interconexiones neuronales (Yakovlev & Lecours, 1967).

Se ha verificado que la actividad eléctrica cerebral registrada con *MEG* es mas regular y menos compleja en los sujetos mayores, lo que supone la presencia de deficiencias debidas a la desactivación de redes neuronales (Abásolo et al., 2005); como consecuencia de la longevidad, cuyas implicaciones fisiológicas emanadas de los cambios en la dinámica de las señales electromagnéticas no están claras. Se ha sugerido, que pueden estar asociados a muerte neuronal, a deficiencias generales en los neurotransmisores o a la pérdida de conectividad de redes neuronales previamente activas por la muerte de células nerviosas (Jeong et al., 2004). Otros autores han apoyado la afirmación de que la evolución de la complejidad *EEG/MEG* parece paralela al proceso de maduración de la sustancia blanca (Klingberg et al., 1999). Sin embargo, todas estas conclusiones precedentes no son muy divergentes a lo que plantea la presente Tesis Doctoral, considerando que dicho análisis se realizó en sujetos privados de patología psiquiátrica y neurológica, de ambos sexos y de un amplio margen etario, que a diferencia de otros estudios proporciona un valor añadido a la consistencia de los resultados. El hallazgo más significativo contrariamente a lo publicado precedentemente en estudios por imágenes, que reportan un comportamiento estático, respecto a las dimensiones de volumen de la sustancia blanca después de la adolescencia (Pfefferbaum et al., 1994; Jernigan et al., 1991; Gurel et al., 1999) y a favor de los obtenidos por Terry et al., (1987); Peters et al., (1998), que afirman que el volumen de sustancia blanca de los lóbulos frontal y temporal continúan aumentando en la quinta década para luego iniciar un proceso de declive. Aunque se ha cotejado que la pérdida de volumen de la sustancia gris, comienza a mediados la adolescencia, el *LCR* y el volumen total del cerebro siguen siendo estables hasta la edad de 40 a 50 años (Pfefferbaum et al., 1994; Sullivan et al., 1995; Gurel et al., 1999). Por lo tanto, resulta coherente postular que la sustancia blanca cerebral, se obliga a la expansión concomitante, en proporción a la pérdida de sustancia gris, para mantener estable el volumen cerebral total y de *LCR*. Este aumento de volumen de sustancia blanca no se ha demostrado en todo el cerebro.

De hecho, los actuales estudios de imagen demuestran consistentemente que el volumen de sustancia blanca se mantiene constante en la séptima década, no afectado por el proceso envejecimiento (Pfefferbaum et al., 1994; Jernigan et al., 1991; Gurel et al., 1999). No obstante la expansión de volumen en esta etapa sugiere que existe un aumento de la mielinización y / o la interconexión exclusivamente en ciertas regiones cerebrales. Apoyan estos resultados los estudios postmortem que han demostrado que la neocorteza asociativa de la corteza frontal y temporal presentan un desarrollo continuo (a juzgar por el proceso de mielinización de la sustancia blanca de estas regiones) hasta la quinta década y más allá, sugiriendo (Yakovlev et al., 1967; Benes et al., 1994; Hunter et al., 1997) que después de esta edad, los procesos degenerativos pueden abolir cualquier proceso que incremente el volumen de la sustancia blanca relacionada con la mielinización.

Un aumento en la mielinización y / o interconectividad podría facilitar la integración sincronizada de información a través de muchas regiones segregadas espacialmente del neocórtex asociativo, que participa en las funciones cognitivas (Gould et al., 1999; Mesulam, 2000). La velocidad de transmisión neuronal depende de las propiedades estructurales de las fibras de conexión, incluyendo el diámetro del axón y el grosor de la mielina aislante, y de su estado de integridad (Aboitiz et al., 1992). Además de ciertos determinantes como el ambiente y la experiencia, que establecen los soportes a la plasticidad de la sustancia blanca, en el procesamiento de la información a partir de los mecanismos adaptativos, logrados para un rendimiento mental óptimo y el aprendizaje.

Un concepto central en la plasticidad sináptica durante el aprendizaje, es la coincidencia temporal de disparos entre las múltiples entradas sinápticas en una neurona, con respecto al disparo de la neurona postsináptica ("neuronas que se activan juntas, se conectan juntas"). En teoría, las entradas sinápticas que coincidentemente se activan con la descarga neuronal postsináptica, establecen conexiones funcionalmente importantes que son necesariamente reforzadas y conservadas, a diferencia de las no concurrentes que son eliminadas.

Además de controlar la velocidad de conducción, las proteínas de la mielina controlan directamente la formación de sinapsis mediante la inhibición del brote axónico, limitando el período crítico para la plasticidad sináptica y el aprendizaje. Se han identificado varias proteínas de la mielina, Nogo-A, (Chen et al., 2000; GrandPre´

et al., 2000), *MAG* (McKerracher et al., 1994) y *OMGP* (Wang et al., 2002; Huang et al., 2005), comprometidas en el crecimiento, colapso y detención de los axones en crecimiento hacia su objetivo (Schwab & Thoenen, 1985; Dawe et al., 2006). La evidencia que la actividad de impulso puede afectar la mielinización ha sido revelada en la literatura científica desde la década de 1960, a partir de experimentos con ratones criados en la oscuridad (Gyllenstein & Malmfors, 1963) y tras la apertura prematura de los ojos de conejos recién nacidos (Tauber et al., 1980). La cría de animales en la oscuridad reduce el número de axones mielinizados en el nervio óptico, y la apertura precoz de los ojos en animales incrementa la expresión de la proteína de mielina. La actividad eléctrica también promueve la proliferación de las células progenitoras de oligodendrocitos del nervio óptico (Barres & Raff, 1993).

Han sido identificados tres mecanismos por los cuales los impulsos regulan la mielinización, a partir de la investigación en cultivos celulares estimulados con electrodos para provocar potenciales de acción en los axones de las neuronas de ratas. En primer lugar, la actividad eléctrica de las neuronas puede alterar la expresión de determinados genes neuronales, dependiendo de la frecuencia y el patrón de disparos del impulso nervioso (Itoh et al., 1995; Itoh et al., 1997) esto sugiere que la mielinización puede ser regulada por el patrón de actividad eléctrica en los axones en desarrollo. El segundo mecanismo atribuye sus efectos mielinizantes a ciertas sustancias como el *ATP*, liberado de los axones que disparan ráfagas de potenciales de acción, que han sido identificados en estudios de cultivos celulares en etapas tempranas de desarrollo (Stevens & Fields, 2000); mecanismo que es sucedido por la degradación de la adenosina que a continuación activa los receptores purinérgicos P1 en las células progenitoras de oligodendrocitos, estimulando su diferenciación y aumentando consecuentemente el número de axones mielinizados (Stevens et al., 2002). En tercer lugar, después que los progenitores se han diferenciado en oligodendrocitos, los potenciales de acción a través de un proceso de señalización diferente, que involucra a otras células gliales, incrementan la mielinización (Ishibashi et al., 2006). Estos tres mecanismos identificados en cultivos celulares muestran una variedad de formas en que la actividad del impulso nervioso puede afectar a las células en la formación de la mielina.

Queda por determinar si los cambios más sutiles en la morfología o composición de la capa de mielina, dependientes de la actividad de mielinización se limitan a los

primeros años de vida, y participan esculpiendo el cerebro a partir de ciertos mecanismos adaptativos, generados y modulados por las experiencias y el medio ambiente durante la crianza, o si se extiende durante toda la vida. A raíz de esta especulación en un estudio de la estructura de la sustancia blanca en pianistas, los efectos de la mielinización sólo se detectaron en las regiones del cerebro que no habían desarrollado mielina (Bengtsson et al., 2005). Del mismo modo, los efectos de la modulación visual aferente en la mielinización del nervio óptico (Gyllenstein & Malmfors, 1963) y el aumento de la mielina en cultivos estimulados con descargas químicas de potenciales de acción, (Demerens et al., 1996) o con la estimulación eléctrica (Stevens et al., 2002; Ishibashi et al., 2006), sólo se observan en un estrecho margen de desarrollo. Curiosamente, nuevas líneas de investigación revelan una variedad de células progenitoras de oligodendrocitos en la sustancia blanca que reciben entradas sinápticas y descargan potenciales de acción sodio dependientes (Ka'rado'ttir et al., 2008) que estarían relacionadas con la sensibilidad al glutamato y podrían de este modo permitir a estas células axonales mielinizar actividad eléctrica preferencial.

Por otro lado, ciertas investigaciones relativas al desarrollo de la sustancia gris muestran que la reducción progresiva de su volumen, comienza en la infancia (Giedd et al., 1999; Sowell et al., 1999; Steen et al., 1997), en cambio la sustancia blanca tiende a reflejar una tendencia opuesta (Ben Bashat et al., 2005; Gao et al., 2009; Hasan et al., 2009, 2007). Estas trayectorias paralelas de sustancia blanca y los valores de complejidad pueden aparecer como aparentemente quebrantados durante la edad adulta, ya que algunos estudios (McLaughlin et al., 2007) demostraron un pico de *AF* en la adultez temprana, seguida de una disminución. Un hallazgo contradictorio a este punto lo descubrió el grupo de Anokhin et al., (1996) & Meyer-Lindenberg, (1996) quienes verificaron un aumento continuo de la complejidad con la edad en señales registradas con *EEG*. Fernández et al., (2010), sugieren que tales diferencias pueden ser explicadas por las características de las muestras.

Con el fin de trascender a estas limitaciones y así darle un valor estadístico mas significativo a esta línea de investigación, este estudio ha extendido el límite de edad incluyendo sujetos de ochenta años y de ambos sexos, encontrándose una disminución significativa y lineal de los valores de complejidad, que se observó a partir de la edad adulta a la senescencia. La potencial relevancia clínica del hallazgo cobra valor si se consideran estudios previos, que marcan precedentes de importancia acerca de la

utilidad de la complejidad *LZ* para analizar señales *EEG* y *MEG* en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Abásolo et al., 2006; Fernández et al., 2010; Gómez et al., 2006), pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Fernández et al., 2009), depresión y esquizofrenia (Li et al., 2008), así como para medir la profundidad de la anestesia (Ferenets et al., 2006; Zhang et al., 2001), o para estudiar crisis epilépticas (Radhakrishnan & Gangadhar, 1998). En general, estos estudios pueden ser interpretados de acuerdo a los valores de complejidad *LZ* encontrados, si se trata de valores disminuidos este hallazgo se asocia con aquellas patologías donde existe algún tipo de anomalía de la conectividad, aunque también se especula que tales disfunciones pudieran estar originados por algún tipo de síndrome de desconexión o una maduración anormal de las vías de sustancia blanca cerebral.

Abásolo et al., (2006); Gómez et al., (2006) interpretaron los valores disminuidos de puntuaciones de complejidad *LZ* en la enfermedad de Alzheimer en comparación con los controles (Fernández et al., 2010). La reducción de las puntuaciones de complejidad *LZ* se han atribuido al síndrome de desconexión muy conocido en la enfermedad de Alzheimer (Bozzali et al., 2002; Hirono et al., 2000; Stam et al., 2007). Del mismo modo, la complejidad *LZ* resultó anormalmente reducida en un grupo de los pacientes con trastorno por déficit de atención / hiperactividad en comparación con niños sanos (Fernández et al., 2009). Hallazgo que puede descifrarse como una nueva ilustración de los déficits del desarrollo neurológico en el trastorno de déficit de atención / hiperactividad, que afectan fundamentalmente a los procesos de maduración de la sustancia blanca (Shaw et al., 2007). Otros estudios de importancia similar, donde se ha planteado la hipótesis de un síndrome de desconexión o de una maduración anormal de la sustancia blanca son la esquizofrenia (Ho et al., 2003; Jones et al., 2006) o trastornos del espectro autista (Cheng et al., 2010). Curiosamente, todos los trastornos se caracterizan por sintomatología que atañe principalmente, estructuras relacionadas con las funciones cognitivas y conductuales. El planteamiento próximo, es el estudio de las vías involucradas con estas disfunciones, partiendo de la referencia que existe una correlación entre la complejidad y las fibras de las diferentes áreas cerebrales.

De igual manera, estudios post mortem y de imágenes proporcionan pruebas convergentes que a partir de la adolescencia, el volumen de sustancia gris disminuye linealmente hasta la vejez, mientras que los volúmenes de líquido cefalorraquídeo son estables en la edad adulta (edad 20-50 años). Dado el volumen fijo del cráneo en la edad



adulta, es sorprendente que en la mayoría de los estudios no se observara la expansión de volumen de sustancia blanca después de los 20 años de edad.

En relación a la sustancia gris los datos post-mortem indican que este patrón exhibido, es representativo de maduración cerebral. Este proceso caracterizado por el crecimiento celular, la arborización, sinaptogénesis y la proliferación celular, seguida de la poda neuronal, resulta en la eliminación del 40% de sinapsis corticales desde la infancia alcanzando su máximo nivel en la vida adulta y mengua en la vejez (Huttenlocher, 1979; Huttenlocher & de Courten, 1987). Estos datos son confirmados por estudios de imágenes, asentando evidencias que a partir de la adolescencia, el volumen de sustancia gris cortical sigue disminuyendo linealmente durante toda la vida (Pfefferbaum et al., 1994; Jernigan et al., 1991; Gur et al., (1999). Este fenómeno de disminución de la sustancia gris fue observado en diversos estudios post mortem donde se insinúa que este declive se debe a la consecuente contracción de neuronas grandes, o por la pérdida de células neuronales antes 55 años de edad años (Terry et al., 1978; Peters et al., 1998).

Se ha demostrado que la neocorteza asociativa de la corteza frontal humana y la corteza temporal continúan desarrollándose (a juzgar por la mielinización extendida de sustancia blanca de estas regiones), hasta la quinta década y más allá, sugiriendo (Yakovlev et al., 1967; Benes et al., 1994; Hunter et al., 1997) que después de esta edad, los procesos degenerativos pueden cancelar cualquier expansión de volumen relacionado con el aumento de la mielinización.

En síntesis la cuantificación no invasiva del cerebro humano en desarrollo, en relación con la edad, la función cognitiva y el tratamiento sigue siendo un reto (Filley, 2001; Jernigan et al., 2004). Se ha verificado que cerebro puede dividirse en tres compartimientos principales para una cuantificación volumétrica (macroestructural) no invasiva, el líquido cefalorraquídeo, sustancia gris, y la sustancia blanca. Estos compartimientos del cerebro sufren cambios dinámicos en su organización microestructural, en función del envejecimiento y pueden ser cuantificados por cambios en sus volúmenes (Filley, 2001; Masliah et al., 1993). Sin embargo, existe un desacuerdo entre los estudios sobre la naturaleza de estos cambios, sean éstos de naturaleza lineal o no lineal, y si se manifiestan del mismo modo en hombres y mujeres. Independientemente de los estudios transversales de cohortes que agrupan niños (Caviness et al., 1996; Hasan et al., 2007) y adultos (Blatter et al., 1995; Walhovd et al.,

2005); se han adoptado distintos paradigmas de adquisición y procedimientos de análisis que impiden una unificada interpretación de los resultados (Hasan, et al., 2007).

Unos pocos estudios transversales utilizaron técnicas convencionales de imágenes con resonancia magnética (*RM*) para una cuantificación macroestructural de la sustancia blanca y gris durante el desarrollo y el envejecimiento, utilizando el protocolo de imágenes comunes a los niños y adultos (Hasan et al., 2007; Courchesne et al., 2000; Sowell et al., 2003). Estos estudios volumétricos (morfométricos) durante toda la vida han demostrado que el volumen de la sustancia blanca profunda está representada por un patrón no lineal de desarrollo, cuyo declive se observa mas allá de los 40 años aproximadamente, lo que gráficamente se representaría como una parábola invertida en congruencia a lo que se plantea en el presente estudio.

Estudios precedentes relacionados con este estudio de las dinámicas cerebrales realizados con diferentes instrumentos metodológicos:

#### Estudios con Resonancia Magnética:

Estudios transversales examinaron aspectos del neurodesarrollo en niños y adolescentes, señalando un aumento de volumen de la sustancia blanca y disminución de volumen de sustancia gris en la infancia tardía e inicios de la adolescencia. (Jernigan et al., 1990; Giedd et al., 1999). Estos resultados fueron confirmados recientemente en un estudio prospectivo de imágenes por *RM* que ha demostrado que la sustancia blanca aumenta su volumen en forma lineal entre las edades de 4 a 20 años (Giedd et al., 1999), período caracterizado por aumento de la mielinización axonal. (Yakovlev et al., 1967). A diferencia de los cambios en la sustancia blanca, los cambios en la sustancia gris cortical reportaron un comportamiento cuadrático no lineal y exhibieron patrones de cambios específicos en determinadas regiones dentro de este período de tiempo. La sustancia gris en el lóbulo frontal reportó un volumen máximo a la edad de 12 años y en el lóbulo temporal a la edad de 16 años. Después de estas edades los volúmenes de sustancia gris decrecen. Los datos postmortem indican que el patrón exhibido por la sustancia gris es representativo de maduración cerebral. (Huttenlocher et al., 1979; Huttenlocher et al., 1987). Estudios de imágenes confirman que el volumen de la sustancia gris cortical sigue disminuyendo linealmente durante toda la vida a partir de la

adolescencia, (Pfefferbaum et al., 1994; Jernigan et al., 1991; Gur et al., 1999). Datos que fueron confirmados reiteradamente por Terry et al., (1987) & Peters et al., (1998) en sus estudios neuropatológicos. Y corroboran el hallazgo emanado de los estudios de imágenes en adultos mayores, durante el envejecimiento, en que se ha encontrado un incremento de los espacios ventriculares y un consistente aumento de líquido cefalorraquídeo, además de la reducción recíproca del volumen total del cerebro (Pfefferbaum et al., 1994; Sullivan et al., 1995; Raz et al., 1997; Coffey et al., 1992; Murphy et al., 1992). Estos cambios relacionados con la edad adoptan un comportamiento curvilíneo en función al volumen de los compartimientos corticales y LCR ventricular, que se mantiene relativamente estable hasta la edad de 40 a 50 años, para luego expandirse, en forma progresiva en edades avanzadas (Pfefferbaum et al., 1994; Sullivan et al., 1995). En otro estudio Bartzokis et al., (2001) han observado un comportamiento cuadrático en los cambios de las dimensiones del volumen de sustancia blanca relacionada con la edad en sujetos sanos, mediante un estudio realizado en una población de setenta hombres adultos sanos de 19 a 76 años con resonancia magnética. Los resultados indican que la función cuadrática constituye la mejor representación de la relación entre la edad y volumen de sustancia blanca, en los lóbulos frontal y temporal. Los análisis secundarios revelan que el mayor volumen de sustancia blanca se ha verificado en el lóbulo frontal, a la edad de 44 años y para los lóbulos temporales a los 47 años, que a continuación ha disminuido. Estas evidencias fueron consideradas como cambios constantes en la sustancia blanca en el cerebro adulto que están definidos por procesos de maduración persistentes, en la quinta década de vida, seguido por la degeneración en las etapas subsiguientes.

Se debe suponer, que este estudio tiene limitaciones centradas en varios puntos. En primer lugar, se verificó solo una población de sexo masculino cuyo nivel educativo excede los cánones habituales, por lo tanto, los resultados no se pueden generalizar a las mujeres, o segmentos con inferior nivel educativo. En segundo lugar, la muestra de este estudio no se obtiene a partir de una selección aleatoria de la población normativa; Por consiguiente, la interpretación de lo observado, agrega diferencias entre el grupo de edad y los establecido como "cambio" o "incremento" se debe hacer con reserva. Por simplicidad de conceptualización, se discuten los resultados como cambios o incrementos en el tiempo, sin embargo, las conclusiones en relación con el curso de desarrollo de los cambios y su aplicación a las personas, necesitarán una disquisición

más precisa a través de estudios longitudinales, aspecto también considerado como una limitación en este estudio. En tercer lugar, las variables del cerebro se analizaron sin examinar la asimetría izquierda-derecha. Y por último, las medidas de volumen fueron obtenidos sólo en ciertas regiones de la corteza y no pueden generalizarse a todo el cerebro.

El fracaso de los estudios por imágenes para detectar la relación de la edad con el aumento de volumen de sustancia blanca en la edad adulta, se explica por cuestiones metodológicas. Estas incluyen, el uso de imágenes axiales, con objetivo de estudiar el cerebro en su integridad (Pfefferbaum et al., 1994; Jernigan et al., 1991; Lim et al., 1992; Gur et al., 1999; Coffey et al., 1992; Guttmann et al., 1998) en lugar de centrarse en los lóbulos frontal y temporal que completan los procesos de maduración más tarde que el lóbulo occipital (Yakovlev et al., 1967; Huttenlocher et al., 1987); e involucran el comportamiento de la plasticidad y el desarrollo continuo del cerebro (Terry et al., 1987; Peters et al., 1998; Goldman-Rakic et al., 1987; Mesulam et al., 2000). Por otra parte, el uso de procedimientos automatizados de segmentación de la sustancia gris y blanca pueden contribuir a un error de clasificación de los tejidos (Pfefferbaum et al., 1994; Jernigan et al., 1991; Sullivan et al., 1995; Gur et al., 1999; Sowell et al., 1999) y los cortes de un grosor de 3 mm pueden arrojar un aumento de volumen parcial (Pfefferbaum et al., 1994; Jernigan et al., 1991; Sullivan et al., 1995; Gur et al., 1999; Coffey et al., 1992). El estudio aborda estas preocupaciones metodológicas y se centra en examinar los efectos del proceso de envejecimiento en los lóbulos frontal y temporal. Estas estructuras continuarán su maduración y desarrollo (tal como se define por la mielinización continua) en la cuarta y quinta década de vida, y están claramente implicadas en enfermedades neuropsiquiátricas relacionadas con la edad, como la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer. Confirman estos hallazgos una técnica de resonancia magnética especializada que revela que la fracción de agua entre las bicapas hidrofóbicas de la vaina de mielina exhibe un aumento constante entre los 20 y 55, que indica la remodelación continua de la mielina a lo largo de la vida (Flynn, 2003). Por otra parte, el mismo estudio informó que la fracción de agua se correlaciona con el número de años de educación formal, aspecto que avala lo señalado en las limitaciones de algunos estudios en que no se considera el nivel educativo en las muestras.

Un estudio de *RM* de alta resolución llevado a cabo por Sowell et al., (2002) describieron con mayor detalle los cambios anatómicos, en estructuras corticales y

subcorticales, ocurridos durante la maduración cerebral en 35 niños y adolescentes con desarrollo normal, entre 7 y 16 años de edad. Los resultados indican que existe un aumento del volumen total, en la región supratentorial del cráneo en relación con la edad, a expensas de un incremento de la sustancia blanca. Las reducciones de volumen en la sustancia gris sólo se observaron una vez que la variación en el tamaño total del cerebro fue proporcionalmente controlado. Este informe es consistente con los precedentes en cuanto a la determinación de una reducción de volumen relativo en la sustancia gris y el aumento de volumen de la sustancia blanca entre la niñez y la adolescencia. Este hallazgo es también congruente con otros estudios realizados en la misma línea de investigación (Jernigan et al., 1991; Pfefferbaum et al., 1994), aunque revelan discrepancias con un estudio realizado por Reiss et al., (1996).

Estas evidencias traducen que el aumento de la mielinización juega un rol trascendente en los cambios dinámicos observados en la niñez y la adolescencia. También un aumento en LCR total se ha observado y se verifica en los participantes de mayor edad.

Se demostró además, la variabilidad regional que se produce en el desarrollo del cerebro, aspecto que se corrobora en estudios post mortem en humanos, por ejemplo el realizado por Yakovlev & Lecours, (1967) en que los efectos de la edad fueron significativos, y repercutieron en las dimensiones de volumen relativos, en ciertas áreas, proporcionando alguna evidencia de la especificidad regional. Señalan que los mayores cambios dinámicos encontrados, se extienden en el rango etario entre 7 a 16 años. En relación a las dimensiones calculadas en la sustancia gris de los lóbulos mesial del temporal verifican una disminución significativa. Sin embargo los lóbulos occipitales mostraron un importante aumento de volumen de la sustancia blanca.

Otra evidencia de la especificidad regional, proviene de la estimación estadística de la tendencia al cambio en las dimensiones de ciertas áreas en función de la edad. En la sustancia gris se ha visto que los cambios ocurren más rápidamente en los lóbulos frontales y mesial del temporal que en la corteza cingulada. En la sustancia blanca los cambios en los lóbulos frontales y temporales ocurren más rápidamente que en el lóbulo occipital. En el presente estudio los efectos del sexo sufren una carencia de poder estadístico, debido a que ambos sexos se analizaron por separado, en circunstancias que todos los demás análisis para determinar los efectos de la edad, incluyen a todos los participantes, hombres y mujeres sin distinción. Una vez más, los resultados aquí

presentados son en gran parte complementarios a los reportados en un estudio anterior por (Sowell et al., 1999a); dado que la corteza frontal y la parietal parecen cambiar más dramáticamente, independientemente del método que se utiliza. La evidencia adicional que proporciona este estudio, es que, los cambios dinámicos del cerebro se pueden observar en vivo durante la infancia y la adolescencia. Se especula que estos cambios obedecen a la optimización de las capacidades cognitivas. Aunque las observaciones relacionan el aumento de la mielinización con una mejor conductividad entre diferentes regiones cerebrales. Se debiera por tanto, esperar una mejoría en las tareas cognitivas, favorecida por cambios en estas regiones del cerebro, (quizás debido al aumento de mielinización con la maduración) como el córtex frontal y parietal, durante el intervalo de edad estudiado. Este fenómeno se ha demostrado en un estudio reciente donde al mejorar el aprendizaje en un tarea de verbal, la reorganización se encuentra relacionada específicamente a la maduración de los lóbulos frontales (Sowell et al., 2001). Similares relaciones entre la corteza cingulada y las tareas de la atención ha observado Casey et al., (1997) proporcionando una prueba más de que los cambios estructurales observados son asociados con la mejoría de las capacidades cognitivas.

#### Estudios con Tensor de difusión (*DTI*).

El *DTI* es una técnica apropiada para la investigación cuantitativa de la integridad de la sustancia blanca cerebral en vivo. Se basa en la medición del movimiento de la molécula de agua, y consiste en que la restricción que ejerce la estructura axonal a la difusión del agua se utiliza como un índice general de integridad axonal a través de la anisotropía fraccional (*AF*). Este último, es un índice utilizado en estudios de neuroimagen para determinar la integridad microestructural de la sustancia blanca. Es sensible a los cambios relacionados con la edad y los niveles de la mielina cerebral.

El primer informe exhaustivo realizado por Kochunov et al., (2010), aporta evidencias de las trayectorias temporales de la anisotropía fraccional de grandes extensiones de sustancia blanca que han sido cuidadosamente estudiadas en un grupo de sujetos sanos. En un trabajo previo Hassan et al., (2009 a, b) sugirió que la anisotropía fraccional del fascículo uncinado y cuerpo calloso alcanzan la cúspide en la edad adulta, pero sus estimaciones presentaron un grado moderado de incertidumbre debido al

pequeño número de sujetos integrados en la muestra. Sin embargo, en esta reproducción se asignaron cuidadosamente cambios en la *AF* cerebral para los once tractos de sustancia blanca en un extenso grupo comprendido por 831 de sujetos sanos entre 11-90 años. El promedio de *AF* cerebral de los principales tractos de sustancia blanca para todas las regiones, alcanzó su máximo a la edad de  $32 \pm 6$  años, pero se observó que una porción importante de la sustancia blanca (córtico-espinal) alcanza sus máximos entre el 23 y 39 años de edad. No obstante los análisis regionales del cuerpo calloso (*CC*), mostraron que estas fibras escasamente mielinizadas y densamente empaquetadas en la rodilla que conectan las áreas pre-frontal y posterior mostraron una mayor disminución en la senescencia, que las áreas motoras y sensoriales más extensamente mielinizadas.

Estos hallazgos tienen diversos alcances, tanto para los estudios teóricos de la neurobiología de la maduración y el envejecimiento, como para los ensayos clínicos de los trastornos neuropsiquiátricos. Desde esta perspectiva, el hallazgo que el desarrollo de la corteza cerebral, continúa en la edad adulta respalda la hipótesis que plantea que las perturbaciones, como la ansiedad, el trauma psicológico, y trastornos por estrés postraumático en esta etapa del desarrollo cerebral (De Bellis & Thomas, 2003) desencadenarían una respuesta neurohormonal, que puede causar el cese temprano del proceso de mielinización cerebral. Se especula que la actividad de los oligodendrocitos que mielinizan las densas vías del tracto de sustancia blanca que conectan áreas corticales multimodales están entre las células metabólicamente más activas del *SNC* del adulto. Esto hace que tanto estas células sean especialmente vulnerables a la acción de factores metabólicos perjudiciales (Bartzokis et al., 2001, 2003, 2004; Kochunov et al., 2007).

Desde esta perspectiva, es también importante saber que la disminución relacionada con la edad en los tractos de sustancia blanca asociativos puede ser de utilidad para identificar los períodos de intervenciones terapéuticas antes que se produzcan daños sustanciales. En este caso la cartografía de la *AF* puede proporcionar una herramienta diagnóstica para localizar áreas con potenciales problemas además de resultar un medio basado en la neuroimagen para evaluar la eficacia terapéutica de los recursos diseñados

Del mismo modo que en otras investigaciones, las limitaciones identificadas en este estudio son de corte transversal por ello no logran abordar la dimensión de las mismas variables que son capaces de integrar las exploraciones longitudinales, como

sería el proceso del envejecimiento, por tanto, la restricción de datos a menudo no logra corroborar la tendencia relacionadas con la edad. (Royall et al., 2005). Otra limitación de este estudio es la asimetría en la distribución de edad en los sujetos. Un grupo mayor de sujetos tenían edades entre 11 y 15 años. El efecto del sobremuestreo de los sujetos más jóvenes establece que las estimaciones de las tasas de maduración lineales se realicen con un valor de precisión distinto a las tasas de disminución lineal relacionada con la edad.

#### Estudios con *EEG* y *MEG*

Para Sporns et al., (2000), la complejidad de la actividad cerebral medida con *EEG/MEG* se encuentra íntimamente relacionada con la integridad de la conectividad cerebral. La complejidad es matemáticamente equivalente a la información promedio intercambiada entre los subconjuntos de un sistema neural y el resto del sistema (Tononi et al., 1998).

La actividad neuronal en la cognición y comportamiento, está caracterizada por un alto grado de diferenciación funcional, y al mismo tiempo integración funcional, que se logra con uniones rápidas entre grupos neuronales especializados.

La complejidad *MEG/EEG* podría reflejar el número de estados de un sistema que resulta de la interacción entre sus elementos, con una mayor complejidad cuando refleja un gran número de sistemas oscilatorios separables (Tononi & Edelman, 1998).

Estudios de simulación computacional han demostrado que la dimensión de correlación (una medida de complejidad) de datos de series de tiempos finitos, generados por múltiples osciladores, aumenta con el número de osciladores, lo que sugiere que la complejidad dimensional del *EEG* podría indicar el número de sistemas neuronales osciladores que provocan dicha señal (Lutzenberger et al., (1995).

Todo lo descrito anteriormente concibe la hipótesis de que la complejidad neuronal podría estar aumentada cuando hay una mayor conectividad funcional. La conectividad hace referencia a los patrones de distribución de la sustancia blanca, así pues si se realizan cálculos de conectividad, se hace referencia indirecta a todo cuanto es relacionado con grupos especializados de células y sus niveles de integración funcional.

Estas técnicas neurofisiológicas (*EEG* o *MEG*) se han utilizado ampliamente en la investigación de los síndromes psiquiátricos más importantes, sus resultados



permitieron validar ciertos modelos estadísticos con alta sensibilidad y especificidad. La finalidad de investigar su alcance como posible marcador de estado, dada su capacidad de estimar la predictibilidad de las oscilaciones cerebrales y/o el número de osciladores independiente que subyacen tras las señales observadas así como la sensibilidad a los componentes temporales de la actividad cerebral, podrían reflejar bien la naturaleza dinámica de los fenómenos señalados.

Los primeros estudios que aplicaron este marco teórico se realizaron en 1985 en el cortex motor del mono (Babloyantz et al., 1985) y se denominaron “análisis del caos”. Posteriormente se han desarrollado varios estimadores no-lineales, entre los que destacan los estimadores de la complejidad de la señal cerebral. Muchos de estos estimadores no-lineales tienen en cuenta otra característica básica de las señales cerebrales desconocida por los métodos de análisis tradicional: la no-estacionaridad (Jeong, 2004). Esta propiedad es fundamental debido a que recoge una de las esencias de la actividad cerebral: el cambio a través del tiempo. Los métodos de análisis espectral asumen, que la señal cerebral recogida a lo largo de un periodo ideal de 5 minutos se mantiene estable a lo largo del tiempo (es estacionaria), de tal modo que no perdemos información relevante si extraemos la potencia de una banda de frecuencia, considerando ese periodo como un “todo”. Hoy en día, se sabe que esto no es cierto y que sólo durante periodos de tiempo muy variables la señal cerebral se mantiene estable no cumple los requisitos de la estacionaridad. La señal del cerebro es esencialmente cambiante y por tanto no-estacionaria. Estos cambios pueden ser evaluados a través de métodos no lineales como la complejidad *LZ* que captura la estructura temporal de la señal cerebral, es decir, la complejidad *LZ* es sensible a los cambios que se producen en la actividad cerebral a lo largo del tiempo.

Ya se ha visto que el cambio es una de las características básicas del cerebro sano, los cerebros sanos son en general más cambiantes que los cerebros de pacientes con ciertas patologías, como la epilepsia o la enfermedad de Alzheimer. Aunque, no es regla, debido que diversas patologías como la esquizofrenia y la depresión han expuesto valores superiores de complejidad, respecto a controles. Este aspecto es especialmente relevante en este estudio, y proporciona en cierta medida, la normalización de los parámetros de regularidad de la señal cerebral en una amplia muestra de sujetos sanos, de ambos sexos en que se ha puesto en evidencia: 1. Que las mujeres tienen valores de complejidad mas elevados. Y 2. Que los cambios son manifiestos en todas las fases del

desarrollo, ilustración que se hace plausible gracias al interesante espectro etario considerado en esta investigación. Cuya finalidad es ilustrar estos eventos que se relacionan posiblemente con la variación de los valores de complejidad, en función de la evolución de la sustancia blanca cortical durante el desarrollo.

#### Análisis de complejidad *Lempel-Ziv (LZ)* en sujetos con Esquizofrenia.

En el presente experimento se ha estudiado como medida neurofisiológica dinámica, las diferencias en los valores de complejidad de Lempel Ziv (*LZ*) mediante *MEG* en una población de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. La muestra estuvo formada por 15 sujetos, 11 hombres y 4 mujeres. El rango de edad estuvo comprendido entre los 23 y los 42 años, con una edad media de 31,93 años. Todos ellos cumplían criterios diagnósticos *DSM IV* y *CIE-10* de Esquizofrenia.

Los resultados más importantes fueron los que se destacan a continuación:

Los resultados indican dos procesos importantes. En primer lugar, y de forma general, los pacientes con esquizofrenia mostraron valores de complejidad más elevados que los controles, especialmente en la zona frontal-central. Pero este no es el descubrimiento más importante del estudio, el hallazgo más relevante, es la tendencia divergente en la evolución de los valores de complejidad con respecto a la edad, en pacientes y controles. Mientras los sujetos del grupo control manifiestan una tendencia creciente, como propensión “normal” para su rango de edad, los pacientes mostraron una tendencia significativamente decreciente. Así, efectivamente, los pacientes con esquizofrenia presentaban valores más elevados que los controles en el grupo de edad más joven, pero en la medida que se analiza el espectro etario de pacientes mayores con esquizofrenia, se observaba una tendencia claramente descendente de los valores de complejidad, es decir, los pacientes con esquizofrenia con más edad, presentaban valores más bajos que los controles de su misma edad.

Un modelo logístico fue capaz de predecir la asignación de grupo (diagnóstico) sobre la base de las puntuaciones individuales de complejidad de *LZ* y la edad. Estos hallazgos apoyan parcialmente los informes previos aportados por Elbert et al., (1992); Na et al., (2002); Irisawa et al., (2006); Li et al., (2008) en que se manifiesta un

aumento de los valores de la complejidad en pacientes con esquizofrenia, sin embargo, en este estudio, además se investigaron los efectos de la edad. Se observó una tendencia, dada por valores mayores de complejidad *LZ* en los pacientes con esquizofrenia en comparación con los controles. Posterior a la regresión logística (Test de máxima verosimilitud) para los cinco modelos univariantes (anterior, central, derecho, izquierdo y posterior) se realizó una regresión múltiple por pasos o según el método de Hosmer-Lemeshow (H-L) que selecciona sólo el área central. En vista de los resultados preliminares, se añade al modelo, la variable edad, con el precedente de otros estudios en que se ha observado como esta variable de complejidad *LZ* varía en función de la edad. Una vez comprobada la linealidad de las variables y las posibles interacciones (según sugieren Hosmer-Lemeshow) el modelo final contiene edad, complejidad *LZ* en el área central y la interacción entre ambas variables. De este modo se ha concluido dados los resultados que en pacientes con esquizofrenia los valores de complejidad de *LZ* en la región central son mayores y están ajustados por la edad de una forma no lineal.

#### Interpretación de los resultados:

Jakob & Beckmann, (1986); Arnold et al., (1991) informaron acerca de ciertas perturbaciones citoarquitecturales en la corteza entorrinal de pacientes con esquizofrenia, sugiriendo probables anomalías en la migración neuronal (Weinberger, 1999). También se ha sugerido en otros estudios, alteraciones en la distribución de las neuronas en la sustancia blanca intersticial cortical que apoyan fuertemente las hipótesis de una lesión temprana en primarias etapas del desarrollo (Akbarian et al., 1993). Se sabe que las anormalidades en la expresión de mielina, un gen que codifica una proteína de la matriz extracelular juega un papel crítico en las neuronas durante la migración en la corteza cerebral, y se han reportado en estudios post mortem de esquizofrenia (Fatemi et al., 2000; Guidotti et al., 2000). Otros estudios en esta misma línea metodológica, demuestran la ausencia de gliosis en cerebros de pacientes con esquizofrenia. Este ha sido considerado un argumento importante en contra de la idea, que la esquizofrenia es una enfermedad neurodegenerativa (Roberts et al., 1986; 1987), pero neurodegeneración, no implica necesariamente gliosis: por ejemplo, la poda excesiva de células nerviosas podría explicar progresivas alteraciones, como una reducción creciente del volumen del cerebro.

Autores como Woods, (1998); Lieberman et al., (2001); Perez-Neri et al., (2006); Theberge et al., (2007); Hoffman & Mc Glashan., (1993); Hyde et al., (1992) argumentan que la condición neurológica más similar a la esquizofrenia aguda es la leucodistrofia metacromática en pacientes adultos con un inicio temprano, con sintomatología productiva y desorganización cognitiva. Las lesiones analizadas (que implican acumulación de sulfatado) en estos pacientes, se circunscriben principalmente en la sustancia blanca frontal. La idea es que la leucodistrofia metacromática proporciona un buen modelo de lesión y déficit en la esquizofrenia, donde la lesión es una desconexión anatómica, que afecta preferentemente a las conexiones con la corteza prefrontal.

Los modelos de esquizofrenia tardía incorporan el concepto que los cambios en el desarrollo centrados en los eventos de maduración se producen durante la adolescencia. Este período de desarrollo ha sido visto como crucial para la aparición del síndrome clínico de la esquizofrenia por una serie de razones, como la "interacción medio ambiental, la contingencia psicológica y la tensión social" que se producen durante estos años (Weinberger, 1987), y que en cierto modo determinan la maduración de regiones cerebrales complejas, cuyas funciones son esenciales para superar los retos de la vida adulta. Por ejemplo, el número de sinapsis excitadoras en la corteza cerebral disminuye notablemente en el período peri-adolescentes (Huttenlocher, 1979; Rakic et al., 1986), se producen cambios recíprocos en los volúmenes de sustancia gris y blanca (es decir, el volumen de materia gris normalmente disminuye desde la infancia, a partir de alrededor de 5 años de edad, mientras que la sustancia blanca aumenta su volumen durante la infancia y la adolescencia (Bartzokis et al., 2001). El calendario de estos eventos biológicos plantea la posibilidad de que las alteraciones en estos procesos pueden contribuir a la patogénesis de la esquizofrenia. La presencia de incrementos progresivos en el volumen ventricular y disminución de volúmenes regionales o de todo el cerebro en pacientes con esquizofrenia, podría argumentar un proceso fisiopatológico en curso, que en estudios recientes se ha cuantificado, demostrando una reducción acelerada de la sustancia gris cortical en la esquizofrenia de inicio infantil. (Thompson et al., 2001). Además, estudios longitudinales con *RM* en que se ponderaron las dimensiones de volumen cerebral en adultos con esquizofrenia han revelado evidencias de cambios progresivos, especialmente en los lóbulos frontales (Shenton et al., 2001).

Si bien serían necesarios otros estudios para confirmar estos hallazgos, también hay que señalar que una ausencia de cambios estructurales a partir de inicio de la enfermedad, no excluye la posibilidad de alteraciones progresivas antes de la aparición clínica de la enfermedad, que sugieran anomalías a finales de los procesos de desarrollo.

Doupnik et al., (1997), postula que ciertas alteraciones en las funciones sinápticas desencadenaría una cascada de cambios en la expresión de genes, cuyos productos proteínicos contribuirían a la disfunción sináptica. Tal respuesta sería especialmente probable si la función sináptica se encuentra alterada, durante periodos de desarrollo en el que las conexiones neuronales son particularmente sensibles a la actividad impulsada por la experiencia e interviene en la maduración sináptica tanto funcional y estructural. De acuerdo con esta predicción, se encontró que, como grupo, los genes que codifican para proteínas implicadas en la mecánica de la función presináptica mostraron una disminución de su expresión en la corteza prefrontal en los sujetos con esquizofrenia (Mirnics et al., 2000). Que posiblemente estén relacionados con cambios en la expresión de los componentes de la neurotransmisión GABAérgica y del glutamato (Lewis et al., 1999; Meador-Woodruff & Healy, 2000), proporcionando pruebas adicionales de la existencia de variaciones en la función sináptica de circuitos específicos. Además, esta evidencia de alteración en la función sináptica se asoció a la expresión disminuida de los genes que regulan aspectos específicos de la actividad metabólica (Middleton et al., 2002). Estos resultados son también convergentes, con hallazgos clínicos y estudios de imagen que revelan alteraciones metabólicas en la corteza prefrontal en los sujetos con esquizofrenia.

En el contexto del desarrollo neurológico, ésta constelación de expresión genética alterada, presente desde etapas tempranas en la vida, puede contribuir a las alteraciones en la función cerebral de tipo motor, cognitivo, conductual observados durante la infancia, de los individuos que desarrollan esquizofrenia. Las pruebas disponibles apoyan la idea de que algunos circuitos (por ejemplo, las conexiones entre el tálamo dorsomedial y la corteza prefrontal dorsal) resultan preferentemente afectados en la esquizofrenia (Lewis, 2000). El deterioro de la función sináptica en estos y otros circuitos (por ejemplo, circuitos corticocorticales) haría que estas conexiones sean más vulnerables a las alteraciones adicionales, como resultado de acontecimientos posteriores de desarrollo. (Por ejemplo, la poda sináptica durante la adolescencia relacionados con las sinapsis excitadoras corticales (Huttenlocher, 1979; Rakic et al.,

1986) no sólo reduciría el complemento total de sinapsis corticales, pero pueden hacerlo en un grado que más grave que en el estado normal, debido a la disminución de la función de los circuitos afectados) (Mirnics et al., 2001a). En este sentido, la evidencia de anomalías cognitivas en la infancia se puede considerar, que reflejan tanto el proceso de la enfermedad, como un factor de vulnerabilidad. Normalmente, durante la segunda década de la vida, una vez que la poda sináptica se consuma, (aunque la trayectoria temporal podía estar alterada en la esquizofrenia), las manifestaciones de la enfermedad se esperan que sean relativamente estables, pero los efectos del envejecimiento normal podrían ser más graves (Arnold et al., 1998).

Estudios precedentes relacionados con este estudio de las dinámicas cerebrales con diferentes instrumentos metodológicos:

#### Estudios con Resonancia Magnética:

Un estudio longitudinal realizado por Ho et al., (2003) en una amplia muestra de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia con *RM* en que se ponderó volúmenes de sustancia blanca y sustancia gris. Demostró un aumento progresivo del volumen de sustancia blanca, especialmente en los lóbulos frontales, en los sujetos controles sanos, mientras que en los pacientes con esquizofrenia ocurrió lo contrario. La interpretación de estos resultados señala la existencia de un proceso de maduración incompleta en términos de mielinización. Muchos estudios en la misma línea han demostrado que las anomalías cerebrales estructurales en la esquizofrenia ya están presentes en el momento en que tiene lugar el primer brote psicótico (Beng-Choon Ho et al., 2003).

En un estudio longitudinal se analizó la progresión multispectral de anomalías estructurales en el cerebro mediante imágenes de alta resolución, obtenidas en 73 pacientes con esquizofrenia recientemente diagnosticados y 23 controles con *RM*. La duración media entre el registro inicial y *RM* de seguimiento fue de 3 años. El estudio de covarianza se llevó a cabo para determinar (1) diferencias de cambios del volumen cerebral entre pacientes y controles y (2) la relevancia de estos cambios regionales, en el desempeño funcional del cerebro en la esquizofrenia. Sus resultados han puesto en evidencia una acelerada ampliación en los surcos corticales y

del espacio del líquido cefalorraquídeo en las primeras etapas de esquizofrenia. Los pacientes mostraron además una reducción progresiva del volumen de la sustancia blanca en el lóbulo frontal. Este aumento recíproco del volumen de líquido cefalorraquídeo en el lóbulo frontal también se produjo a un ritmo más rápido en los pacientes que en los controles. De acuerdo con la mayoría de las hipótesis a priori, los pacientes con resultados pobres, tuvieron mayor ampliación lateral del ventrículo con el tiempo, que los pacientes con buen pronóstico. Por tanto la progresiva reducción en el volumen de la sustancia blanca del lóbulo frontal y el incremento del volumen del líquido cefalorraquídeo en esta región se asocia con una mayor severidad de los síntomas negativos, a la vez de un peor funcionamiento ejecutivo, cuando se asocia a una disminución de volúmenes de sustancia gris.

Flynn et al., (2003), estudiaron las anomalías de la mielinización en la esquizofrenia detectadas con *RM*, contrastándolas con datos post-mortem, que incluían un análisis de proteínas de oligodendrocitos. La exploración con *RM* se realizó en una muestra de 30 pacientes con esquizofrenia y se comparó con 27 sujetos sanos. Los hallazgos encontrados en los pacientes con esquizofrenia, consistieron en la presencia de una reducción progresiva de la sustancia blanca con la edad, efecto contrario, a lo observado en sujetos sanos en quienes se ha verificado que la sustancia blanca total y la sustancia blanca frontal, aumentan con la edad, y con los años de educación. Este efecto indica la existencia de un proceso de maduración en curso. Aunque la mayoría de estos estudios, no arrojan una relación estadísticamente significativa.

Los estudios post-mortem del córtex frontal demostraron una menor inmunorreactividad de dos proteínas asociadas a oligodendrocitos en la esquizofrenia. El deterioro en la mielinización en la esquizofrenia podría contribuir a alteraciones de la conectividad neuronal y el deterioro funcional persistente en la enfermedad.

#### Estudios con Tensor de difusión (*DTI*).

Algunos estudios no han podido demostrar diferencias en la anisotropía fraccional (*AF*) en sujetos sanos comparados con pacientes con esquizofrenia (Foong et al., 2002; Steel et al., 2001), otros estudios no encontraron cambios que sean posibles de localizar precisamente, en la compleja anatomía de sustancia blanca cerebral (Buchsbaum et al., 1998; Lim et al., 1999). Sin embargo otros estudios han sido capaces

de localizar los cambios en tramos que son fáciles de identificar (Foong et al., 2000), como el cuerpo calloso.

Se piensa que ciertas discrepancias entre estudios con tensor de difusión de imagen de resonancia magnética (*DTI-RM*) en la literatura de la esquizofrenia, podrían originar ciertas inconsistencias en la identificación y localización exactas de las estructuras que son objeto de investigación. Es bien sabido que la anisotropía de difusión es muy variable en la sustancia blanca, y es probable que la localización imperfecta pueda afectar significativamente los resultados. Debido a las discordancias encontradas en los estudios, el grupo de Jones et al., (2006) tuvo como objetivo investigar tractos de sustancia blanca en la esquizofrenia, utilizando un novedoso método de mediciones específicas del tracto de fascículos fronto temporales en pacientes con esquizofrenia de inicio precoz. Plantearon como hipótesis que al hacer las mediciones específicas del tracto, se revelarían anomalías evidentes de difusión en fascículos específicos. Las mediciones de anisotropía de difusión y la media de la difusividad fueron localizadas en fascículos fronto temporales, formando reconstrucciones en 3-D del cíngulo unciforme, longitudinal, superior e inferior mediante tractografía por tensor de difusión. Los resultados arrojaron un hallazgo importante y sorprendente; “la edad” es un importante factor al evaluar la difusividad del agua en las vías fronto-temporales en la esquizofrenia. Las diferencias en la *AF* entre pacientes y sujetos controles fueron más pronunciadas en los sujetos más jóvenes y tienden a desaparecer con la edad. Una tendencia similar se observó en relación con las medidas de difusividad y variabilidad en la localización espacial. Este descubrimiento inesperado, puede explicar las incoherencias de las conclusiones previas *DTI-RM* en pacientes con esquizofrenia. Se debe destacar que ninguno de los estudios previos ha incluido “la edad” como covariable probable.

#### Estudios con *EEG* y *MEG*

Los primeros estudios electrofisiológicos aplicados en la investigación de la esquizofrenia destacaron la aparición de una "disrritmia" en el registro (Itil, 1977). Que más tarde se ha descrito como un canon en el que consta un aumento de la variabilidad de frecuencia y una reducción de la amplitud de señal (Shagass et al., 1982).



En cuanto a las dimensiones de complejidad utilizando otra metodología Friston, (1996) realizó un estudio de simulación tratando de replicar la red característica de un "cerebro esquizofrénico", establece la hipótesis que los valores más altos de complejidad se asocian con un síndrome de desconexión. En un trabajo anterior ya se habían verificado valores más altos de complejidad en el *EEG* de los pacientes con esquizofrenia (Koukkou et al., 1993). Una interpretación posible de estos hallazgos se deduce a partir de la noción neuroanatómica de desconexión en la esquizofrenia y se basa en exploraciones que ponen de manifiesto una dinámica cerebral anormal que podría corresponderse a anomalías de funcionamiento (por ejemplo, la coherencia en el *EEG* anormales) o conectividad efectiva (por ejemplo, la neuromodulación anormal de la eficacia sináptica) en que se puede identificar un comportamiento caótico de las dinámicas cerebrales electrofisiológicas, en términos de dimensión de correlación (*D2*).

Esto mismo aplicado al neurodesarrollo, en que los procesos de conectividad desatan un flujo constante, donde las variaciones de la morfología de los procesos neuronales y las especializaciones sinápticas dan cuenta de la resultante dinámica cerebral posterior. Y estas podrían expresarse a través de variaciones en las dimensiones de complejidad.

Un parámetro de sincronización en los registros *EEG* y *MEG* está determinado por la actividad de gran amplitud de ondas lentas, exploradas en un colectivo de células neuronales en reposo. En este sentido, los registros electroencefalográficos (*EEG*) en que existe predominio de ondas delta (1-4 Hz), parecen definir la actividad de estados cerebrales con un decremento del procesamiento de la información en curso, como el sueño de ondas lentas o coma. Si son prominentes durante el estado de vigilia, la aparición de ondas lentas, puede caracterizar una patología circunscrita a regiones disfuncionales del cerebro. Ejemplos de ello son las ondas cerebrales anormales en las proximidades de una lesión estructural. Las lesiones típicas que podrían producir actividad focal lenta son infartos cerebrales, contusiones, infecciones locales, tumores, defectos del desarrollo, defectos degenerativos o hematomas subdurales (Lewine & Orrison, 1995; Niedermeyer & Lopes da Silva, 1987). De este modo se puede inferir que las ondas lentas, no sólo son el resultado de una enfermedad neurológica, sino también aparecen en ciertas condiciones psicopatológicas.

Un estudio llevado a cabo por Fehr et al., (2001) tuvo como objetivo explorar si la estimación de la distribución espacial de los generadores de la actividad cerebral

permitiría la evaluación de las regiones disfuncionales del cerebro, aspecto que podría en última instancia, proporcionar un beneficio para el diagnóstico en psiquiatría. Para ello, han verificado los registros *MEG* de 28 pacientes con esquizofrenia y 20 controles sanos durante una condición de reposo. Los resultados indican que la actividad de baja frecuencia en los pacientes con esquizofrenia, excede la actividad de los sujetos de control en distintas áreas. La actividad de ondas lentas focales se acentúa en regiones frontotemporal y posterior sugiriendo que la coordinación de ondas lentas neuromagnéticas podrían estar relacionadas con ciertas características psicopatológicas.

Atípicamente una mayor actividad en bandas de frecuencias delta y theta del *EEG*, han sido reportadas en pacientes con esquizofrenia, mientras que la actividad alpha es reiterativamente atenuada en estos pacientes (Rockstroh et al 1997; Shagass 1991; Winterer & Herrmann, 1995). En otros ensayos de *EEG* se demuestra un aumento de actividad alpha y theta en pacientes con esquizofrenia, que se conoce como asimetría frontal alpha (Alper, 1995; Monakhov & Perris, 1980). Estos estudios asumen, que la frecuencia alpha actúa como un índice inverso de la actividad: un estado sincrónico oscilatorio en alpha, refleja inactividad del sustrato neuronal subyacente (Shagass, 1972). Como se observa, los resultados varían considerablemente entre los estudios, pudiendo dar lugar a inconsistencias, dependiendo de las diferentes muestras de pacientes (estados agudos o crónicos, medicados o no medicados, los sujetos más jóvenes o mayores, síntomas prominentes negativos o positivos, las categorías de diagnóstico, etc) y distintos procedimientos de recopilación de datos (ojos abiertos frente a los ojos cerrados, la resolución espacial, estrategia de rechazo de artefactos). No obstante, hay acuerdos en que la actividad de las ondas lentas, son generalmente mayores en pacientes con esquizofrenia, en estados tanto agudos como crónicos, comparados con los sujetos controles. Por otra parte, algunos estudios sugieren que la actividad theta y delta podrían ser más pronunciadas en los pacientes con sintomatología negativa dominante, que en aquellos con síntomas positivos (Harris et al., 1997; Saletu et al., 1990). Las descripciones de la distribución de actividad lenta en la esquizofrenia difieren entre los estudios. Se ha informado un predominio de actividad delta y theta en electrodos no exclusivamente posteriores del cuero cabelludo (Harris et al., 1997; Ulrich & Otto, 1984; Westphal et al., 1990), sino también a nivel central (Karson et al., 1987; 1988), lateral izquierdo (Schellenberg et al., 1989), frontal (Gattaz et al., 1992), o frontotemporal (Serafetinides, 1984). Algunos estudios enfatizan que la

distribución de la actividad de ondas lentas, es en general difusa y variable (Elbert et al., 1992; Fenton et al., 1980; Galderisi et al., 1991; Macmahon & Walter, 1938). Una razón de esta discrepancia puede resultar en que tanto la distribución de la actividad de ondas lentas y la coordinación de diversas regiones del cerebro, contribuyan a la potencia de las bandas de frecuencias lentas. Además, el volumen de la conducción, el número de electrodos y el electrodo de referencia pueden alterar la distribución de la actividad de ondas lentas. Una onda lenta que afecte a un electrodo de referencia puede, por ejemplo, ser mal interpretado como la actividad generalizada del cuero cabelludo. El uso de imagen de fuente magnética evita algunos de estos problemas porque los campos magnéticos son en gran parte afectados por la conducción en el cerebro. La expresión de una mayor actividad en los pacientes con esquizofrenia, es coherente con resultados de los análisis del *EEG*. Se ha confirmado este hallazgo con análisis de fuente magnética además del análisis de la densidad de dipolo, que sugiere que la distribución regional de la actividad de ondas lentas se diferencia entre pacientes con esquizofrenia y sujetos controles. A nivel de grupo, las diferencias fueron más pronunciadas en las regiones frontal izquierda, posterior y temporal, resultados consonantes con los de Canive et al., (1998). Si la presencia de un generador delta y theta se pudiese considerar, como indicio de disfunción del tejido cerebral, los resultados de ambos grupos de análisis sugieren que la esquizofrenia no sólo afecta a una sola zona cortical, sino que está relacionada con una red de áreas disfuncionales. La variación individual en la localización de generadores de ondas lentas en el grupo de pacientes también puede contribuir a diferenciar ciertas regiones específicas, que se asocian a síntomas característicos. Se ha explorado esta posibilidad mediante la relación regional de la actividad de ondas lentas en pacientes con síntomas de esquizofrenia por medio de la *ACP* (de sus siglas en inglés *the principal component analysis*). Los resultados indicaron que los síntomas positivos se agruparon en ondas lentas focales en las bandas delta y theta, localizadas principalmente en la región frontal y área temporal derecha, mientras que la actividad posterior de ondas lentas parecía ajena a todo síntoma específico de la esquizofrenia. Usando el modelo de múltiples fuentes, se encontró un factor de carga positiva, los síntomas productivos constituyen un factor común de actividad delta frontal y parietal. La especificidad regional de la actividad de ondas lentas determinadas en el *EEG*, se ha relacionado a las características clínicas. Por ejemplo, Rappelsberger et al., (1994) encontró un aumento de ondas deltas en las regiones posteriores de pacientes

esquizofrénicos que padecían trastornos del pensamiento. Harris et al., (1997) demostraron una mayor actividad delta y theta en las zonas posterior y derecha de las regiones laterales y frontales. La actividad delta se asocia consecuentemente, con pobres resultados terapéuticos. Si la onda lenta es el resultado de la actividad disfuncional del tejido cortical, dichos resultados sugieren que la disfunción frontal refleja la prevalencia de síntomas positivos. Otros fenómenos, arrojados en registros *EEG*, en que se reproducen el poder en la banda de frecuencia alpha, y el aumento ocasional de actividad de ondas lentas en gama y theta, han sido reportados como correlato de somnolencia y la transición al sueño (Badia et al., 1994; Hasan & Broughton, 1994; Ogilvie et al., 1994; Matejcek, 1982; Morikawa et al., 1997; Tanaka et al., 1998; Kubicki & Herrmann, 1996). Además, los neurolépticos son conocidos por generar artefactos, sobre todo al comienzo del tratamiento. Estudios fármaco-*EEG* han demostrado la relación entre el efecto de las drogas psicotrópicas y la modulación de las bandas de frecuencias del *EEG* alfa, theta, delta y el estado de vigilia (Matejcek, 1982; Ottet al., 1982). Debido a que ninguno de estos estudios determinó actividad de ondas lentas en registros *MEG*, la comparación directa de los resultados no es posible, sin embargo, los estudios en los que se registraron *EEG* de muchos electrodos, revelaron actividad uniformemente distribuida (Badia et al., 1994; Morikawa et al., 1997) o una "distribución en mesa plana" de actividad theta (Hasan & Broughton, 1994), a veces con predominio anterior de la actividad alpha o theta (Hasan & Broughton, 1994; Kubicki & Herrmann, 1996). No se informó una asimetría de las frecuencias lentas, inducida por somnolencia o sueño. Así, la concentración bilateral de dipolos posteriores de ondas lentas en pacientes con esquizofrenia estaría en consonancia con estos resultados.

De estos hallazgos se podría inferir que las señales cerebrales procedentes de pacientes que sufren una enfermedad, aumentan la variabilidad del *EEG-MEG* y por ende, existe una tendencia al aumento de los valores de complejidad. Se debe enfatizar que esta medida de complejidad de la actividad cerebral, capturada a partir de señales *EEG-MEG*, se considera íntimamente relacionada con la integridad de la conectividad cerebral (Sporns et al., 2000; Jeong, 2004). En este punto, investigadores como Friston, (1996; 2002) han planteado que los principios fisiopatológicos fundamentales para entender la etiología de la esquizofrenia se basan en los hallazgos que suponen una desconexión entre las regiones funcionales del cerebro, y ocasionan como consecuencia, conexiones caóticas que pueden reflejarse en términos de un incremento de los valores

de la complejidad (Friston, 1996; McGlashan & Hoffman, 2000). La mala distribución de las conexiones de un sistema puede dar lugar a la proyección de síntomas, como el bajo potencial cognitivo, la escasa flexibilidad afectiva y la presencia de síntomas psicóticos (McGlashan, 2006). Ciertamente los datos obtenidos en el presente ensayo son consistentes y reproducen esta noción, aunque el hallazgo más interesante supone la trayectoria divergente de la complejidad con la edad en pacientes y controles. Se presume con este descubrimiento que existen anomalías en el período de maduración, fenómeno que se ha replicado en las investigaciones estructurales en la esquizofrenia.

Como precedente, Li et al., (2008) han obtenido resultados similares en sus estudios con *EEG*. Verificaron los cambios del *EEG* en estado de reposo en sujetos con esquizofrenia, en pacientes depresivos psicóticos y controles, emparejados en edad. Los resultados obtenidos mostraron que los controles obtuvieron valores menores de complejidad *LZ*, mediante *EEG*, que los pacientes depresivos en casi todos los electrodos.

Análisis de complejidad *Lempel-Ziv (LZ)* en sujetos con Trastorno obsesivo compulsivo (*TOC*).

En este apartado se expone el comportamiento de las dinámicas cerebrales en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo. Los valores de complejidad de *LZ* registrados mediante *MEG* en 15 sujetos (11 hombres y 4 mujeres), cuyo rango de edad estuvo comprendido entre los 23 y los 51 años, con una edad media de 32,33 años. Todos ellos cumplían criterios diagnósticos *DSM IV* y CIE-10 de Trastorno Obsesivo Compulsivo. Se ha estudiado como medida neurofisiológica dinámica, las diferencias en los valores de complejidad de *LZ* mediante *MEG*.

Los resultados más importantes fueron los que se detallan a continuación:

Los resultados en el grupo *TOC* son menos concluyentes que en el caso de el grupo de pacientes con esquizofrenia. Los pacientes con *TOC* mostraron valores de complejidad significativamente más bajos que los pacientes con esquizofrenia en zonas frontales (Anterior), y ligeramente más bajos que los controles, aunque esta diferencia no fue significativa. En este caso, el hallazgo más importante que se ha observado hace

referencia a la evolución de los valores de complejidad. De forma muy similar a lo que se documentó en pacientes con depresión mayor (Méndez et al., 2011), los pacientes con *TOC* no mostraron un incremento significativo de los valores de complejidad en función de la edad como sería la tendencia “normal”, teniendo en cuenta sus rangos de edades. El grupo control sí mostró ese aumento significativo de los valores de complejidad en función de la edad.

#### Interpretación de los resultados:

Vigentes técnicas de imágenes cerebrales han sido particularmente convincentes al sugerir que ciertos circuitos específicos son los responsables de la mediación de los síntomas del *TOC* (Stein et al., 2000). La hipótesis predominante incluye circuitos disfuncionales, tales como el prefrontal, los ganglios basales y el tálamo (Insel, 1992). Las implícitas deficiencias de estos circuitos podrían correlacionarse con las manifestaciones semiológicas del *TOC* (Rauch & Savage, 1997). En el curso de las investigaciones los hallazgos de estudios de neuroimagen estructural han demostrado inconsistencias. Algunas han informado alteraciones en los volúmenes de regiones claves del cerebro, tales como aumento, (Scarone et al., 1992), disminución, (Robinson et al., 1995; Szeszko et al., 1999) y otras no han encontrado diferencias (Jenike et al., 1996; O'Sullivan et al., 1997; Rosenberg et al., 2000 a, b; Bartha et al., 1998; Riffkin et al., 2005).

Recientemente, con la finalidad de paliar estas diferencias algunos investigadores como Pujol et al., (2004) han concluido que existía una disminución del volumen de sustancia gris en el giro frontal medial, en la corteza orbitofrontal medial y en la región insulo-opercular izquierda. Del mismo modo, Choi et al., (2004) mostró una reducción del volumen de la corteza orbitofrontal izquierda y anterior en pacientes con *TOC* en comparación con los controles normales.

Siguiendo la misma línea de estudio, en un meta-análisis llevado a cabo por Whiteside et al., (2004), se informó que las conclusiones extraídas de revisiones anteriores apuntan con relevancia que en la génesis del *TOC* participan estructuras tales como la corteza orbitofrontal, núcleo caudado, corteza cingulada anterior y tálamo. Estudios de imagen funcional, han encontrado alterada la actividad en los ganglios basales y zonas prefrontales en reposo y durante la desensibilización sistemática frente a

estímulos temidos (Rauch & Savage, 1997). Otro hallazgo es la falta de evidencia de alteraciones en la actividad de los ganglios basales y la corteza prefrontal, luego de la instauración de farmacoterapia y psicoterapia conductual (Baxter, 1992; Kang et al., 2004). Numerosos estudios de neuroimagen han reportado múltiples anomalías cerebrales asociadas con el *TOC*. Estas incluyen cambios en el volumen, revelados por estudios de imágenes estructurales, o hiperactivación anormal en varias regiones de la sustancia gris (por ejemplo, corteza orbitofrontal, corteza cingulada anterior, ganglios basales, núcleo caudado y tálamo) (Baxter et al., 1988; Gilbert et al., 2000; Kang et al., 2003; Kim et al., 2001; Mc Guire et al., 1994; Nakao et al., 2005; Perani et al., 1995; Rauch & Jenike, 1993; Rauch et al., 1994; Rosenberg et al., 1997; Saxena et al., 1998; Swedo et al., 1989; Szeszko et al., 2004 a, b). Estos descubrimientos sugieren que ciertas disfunciones en los circuitos fronto-estriado-talámicos contribuyen a la fisiopatología del *TOC*.

Estudios precedentes relacionados con este estudio de las dinámicas cerebrales con diferentes instrumentos metodológicos:

#### Estudios con Resonancia Magnética:

Las anormalidades neuroanatómicas han constituido el correlato neuro fisiopatológico del *TOC*. Atmaca et al., (2007) realizaron un estudio volumétrico de *RM*, en pacientes sin tratamiento farmacológico y controles sanos, centrándose en los aspectos neuroanatómicos en vivo. Se midieron los volúmenes del tálamo, el núcleo caudado, la corteza cingulada anterior, y la corteza orbitofrontal en 12 pacientes con *TOC* sin tratamiento previo y 12 sujetos controles sanos. Los hallazgos encontrados son concluyentes y se mencionan a continuación: (1) En los pacientes con *TOC* se ha observado un volumen aumentado de sustancia blanca respecto a los controles sanos, (2)

el grupo de pacientes con *TOC* presentó volúmenes inferiores en la corteza orbitofrontal derecha e izquierda y significativamente mayores en el tálamo izquierdo y derecho en comparación con los controles sanos, (3) la corteza cingulada anterior exhibió una diferencia casi significativa entre los pacientes y controles sanos en el lado izquierdo, (4) los pacientes tuvieron volúmenes significativos a la izquierda y la derecha en comparación con los volúmenes del tálamo en sujetos controles sanos. El hallazgo más interesante en este estudio, es el aumento de volumen de sustancia blanca en los pacientes con *TOC* en comparación con los controles sanos, que refleja en forma indirecta el incremento de cantidad de mielina o de células gliales, como probables condicionantes fisiopatológicos del trastorno en diversas regiones cerebrales.

En el 2010, este mismo grupo de investigadores estudió los cambios morfológicos de la sustancia blanca con el objetivo de determinar la existencia de un polimorfismo funcional en la glicoproteína de mielina de oligodendrocitos (*MOG*) *G511C* (*Val 142 Leu*) y su asociación con los volúmenes de sustancia blanca en 30 pacientes con *TOC* comparados con el mismo número de controles sanos. Este ensayo proporciona la primera evidencia del polimorfismo *G511C* de *MOG* (*Val 142 Leu*) y su relación con los cambios estructurales del volumen total de sustancia blanca en esta patología, hallazgo que podría indicar una interacción entre la genética y las anomalías de neuroimagen con *RM* (Atmaca et al., 2010).

#### Estudios con Tensor de difusión (*DTI*).

En el *TOC*, existen limitados estudios con *DTI*. Szeszko et al., (2005) evaluaron la sustancia blanca de la corteza cingulada anterior mediante el uso de *DTI* en 21 pacientes con *TOC* y 29 controles sanos. Encontraron que las alteraciones de la sustancia blanca microestructural, podría reflejar alteraciones en la vaina de mielina y / o la coherencia de tractos fibrosos. Por ende la disminución de la *AF*, hallada en el cuerpo calloso del grupo de pacientes con *TOC*, respalda la evidencia preliminar de una mielinización anormal en estos pacientes (Bora et al., 2011).

Chiu et al., (2011) tuvieron como objetivo explorar más a fondo las anomalías de la sustancia blanca en pacientes con *TOC* a través de *DTI*. La muestra estuvo constituida



por 12 sujetos diestros con *TOC* en tratamiento farmacológico y 12 controles sanos. La tractografía se realizó basada en los datos *DTI* reconstruidos para definir el segmento anterior del cíngulo (*ACB*) y radiaciones talámicas anteriores (*ATR*). La media de la *AF* se calculó para cada una de las vías, y se utilizó para analizar los cambios locales en la integridad microestructural a lo largo de extensiones individuales. Se obtuvo una *AF* media generalizada significativamente menor en las series *ATR* derecha e izquierda en el *ACB* de sujetos con *TOC*. Éstos también exhibieron una disminución de la asimetría izquierda lateralizada de la *ACB*, en comparación con controles. Además, la *AF* media de la *ACB* obtuvo una correlación positiva con el *Y\_BOCS* (de sus siglas en inglés *Universidad de Yale-Brown obsesive-compulsive Scale*) (Tangetal., 2006). Con este estudio se afirma la idea de la existencia de anormalidades en la sustancia blanca en la *ACB* y *ATR* de sujetos con *TOC*, ratificando los modelos neurobiológicos que postulan la presencia de un defecto en los circuitos fronto-estriado-talámicos en el *TOC*.

Otro estudio realizado por Den Brader et al., (2011), tiene como contribución hacer referencia a los factores ambientales y genéticos y sus implicaciones posibles en los cambios estructurales del cerebro de pacientes con *TOC*. Para ello se estudió a 20 parejas de gemelos monocigóticos discordantes para el *TOC*, con el objeto de detectar los efectos de los factores de riesgo ambiental para el desarrollo de la sintomatología. Además, se comparó con 28 pares de gemelos monocigóticos concordantes con bajos puntajes para *TOC* y 23 pares de gemelos concordantes con elevadas puntuaciones para *TOC* con la finalidad de detectar los efectos de los factores de riesgo genético para desarrollar la sintomatología del *TOC*. Como resultados se verificó que el análisis de las parejas discordantes reveló, que el riesgo ambiental se asoció con un aumento de la sustancia blanca dorsolateral prefrontal. Por otro lado el análisis de pares concordantes mostró que el riesgo genético, se asoció con una disminución de la sustancia blanca frontal inferior, no obstante, varios tractos de sustancia blanca mostraron efectos opuestos a los factores de riesgo genéticos y ambientales (por ejemplo, la derecha, medialfrontal, parietal izquierda y centro derecha temporal), lo que demuestra la necesidad de diseños que caractericen los factores de riesgo.

Diferentes regiones de sustancia blanca se vieron afectados por los factores de riesgo ambientales y genéticos para la sintomatología *TOC*, pero ambos pueden, en conjunto, generar un desequilibrio entre el lazo indirecto de la red cortico-estriado-tálamo-corticales (región dorsolateral prefrontal-) importante para la inhibición y el

cambio entre las conductas y el lazo directo (con la participación de la región frontal) que contribuye a la iniciación y continuación de los comportamientos.

### Estudios con *EEG* y *MEG*

En relación a todo lo descrito anteriormente, se sugiere que el *TOC* también puede ser considerado una enfermedad dinámica, derivado de un trastorno de la plasticidad celular, que conlleva a una interacción inadecuada entre múltiples estructuras y funciones cerebrales (Kempermann & Kronenberg, 2003).

Numerosos estudios demuestran la existencia de variaciones en la coherencia *EEG* de pacientes con *TOC* comparados con sujetos controles. Los resultados que a continuación se informan, derivan de investigaciones que revelan diferencias y ponen en evidencia un aumento de la coherencia fronto-occipital en el hemisferio derecho en 20 pacientes con *TOC* medicados (Desarkar et al., 2007). Estos cambios en la coherencia interhemisférica han sido también reportados en diversas condiciones patológicas y fisiológicas (Leocani & Comi, 1999). Una disminución de la coherencia en pacientes con *TOC* no medicados, se podría interpretar como derivado de un incremento de la sintomatología de ansiedad (Murata et al., 2004; Fingelkurts et al., 2004; Sampaio et al., 2007). Los estudios que se mencionan a continuación, apoyan la hipótesis de la acción excitatoria (no sólo inhibitoria) del neurotransmisor *GABA* debido a los cambios de coherencia del *EEG* derivados de la administración de benzodiacepinas en estos pacientes.

La investigación de la correlación anatómica interhemisférica y la coherencia del *EEG* ha indicado la participación de ciertas estructuras como el cuerpo calloso, el tálamo, mesencéfalo, protuberancia y cerebelo (Teipel et al., 2009). A partir de ciertas inferencias, se determinó un incremento de las dimensiones del cuerpo calloso en pacientes pediátricos con *TOC* previo al tratamiento (Rosenberg et al., 1997), y en adultos, cuyo aumento de intensidad de la señal se observó en la región de rodilla mediante *RM* (Mac Master et al., 1999). Sin embargo, otros estudios previos no reflejaban diferencias significativas en el área del cuerpo calloso entre los pacientes adultos con *TOC* y los controles (Breiter et al., 1994; Jenike et al., 1996).

De acuerdo con el modelo de disritmia tálamo-corticales (*TCD*), propuesto por Llinas et al., (1999) la coherencia del *EEG*, no sólo es un reflejo de las funciones

cortico-corticales, sino también revela la competencia del tálamo sobre la comunicación entre regiones funcionales, esta estructura parece jugar un papel crucial, no sólo en circuitos córtico-subcortical, sino también en las comunicaciones cortico-corticales, como lo demuestran Guillery, (1995); Sherman & Guillery (1998; 2002).

El decisivo papel del tálamo en la generación de frecuencias alpha es bien conocido (Buzsáki, 2006). La importancia del tálamo y otras estructuras subcorticales en la fisiopatología del *TOC* ha sido señalada por el éxito de las intervenciones neuroquirúrgicas, incluidas las lesiones talámicas en los pacientes con *TOC* resistentes al tratamiento farmacológico (Jeanmonod et al., 2003). Además, como parte del modelo *TCD*, una activación cortical de bandas de alta frecuencia (beta y gamma) se ha relacionado con asimetría cortico-corticales e inhibición *GABA*-adrenérgica (Llinas et al., 1999; Jeanmonod et al., 2003), que también pueden ser responsables de los síntomas clínicos. Por último, el análisis de fuente simultáneo y la coherencia de los ritmos cerebrales pueden proporcionar una ventaja en la investigación del complejo funcional, las relaciones entre las estructuras corticales y subcorticales.

Otras técnicas de imagen funcional no invasivas como la *MEG*, han comenzado a delinear las bases neurofisiológicas del *TOC*. En el presente estudio, se ha investigado la actividad espontánea lenta (2-6 Hz) y rápida (12,5 a 30 Hz) mediante *MEG* de 10 pacientes con *TOC* frente a 10 controles sanos. Se verificó que la actividad rápida *MEG* fue significativamente más elevada en los pacientes con *TOC*, la máxima densidad de dipolos, se concentró en el giro temporal izquierdo superior. Aunque no se detectaron diferencias en los números de dipolos absolutos, entre controles y los pacientes con *TOC*, si se hallaron diferencias relacionadas al retardo de la actividad *MEG* sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en los pacientes. Este hallazgo es concluyente en cuanto a que alteraciones de la actividad espontánea *MEG* en corteza prefrontal y temporal pueden estar relacionadas con la patogenia del *TOC* (Maihöfner et al., 2007).

Velikova et al., (2010) investigaron las redes involucradas en la fisiopatología del *TOC* con el uso de energía (acoplamiento de las bandas de *EEG*, de baja resolución y la tomografía electromagnética-Loreta) y el análisis de la coherencia en los pacientes tratados con fármacos. Para este estudio, se obtuvieron los registros *EEG* de 37 pacientes con *TOC* no tratados previamente con psicofármacos y 37 controles sanos emparejados por sexo. Los pacientes con *TOC* presentaron un incremento de la densidad delta en la ínsula, y beta en regiones frontal, parietal y lóbulos límbicos.

También se evidenció en pacientes con *TOC* una disminución de la coherencia interhemisférica y del acoplamiento de frecuencias delta y beta. Por lo que se concluye que en el *TOC*, el aumento de beta frontal es consistente con la evidente disfunción frontal. La hiperactividad de las fuentes del delta insular, junto con la disociación y la reducción de coherencia alpha interhemisférica, se relacionan con la participación adicional de conexiones funcionales córtico-subcorticales. El uso combinado de análisis de fuentes y de coherencia, pueden proporcionar medidas funcionales en diferentes niveles de participación de los circuitos córtico subcorticales en los trastornos neuropsiquiátricos. En el presente estudio, la comparación de la actividad *EEG* en reposo con el *sLORETA* entre el grupo con *TOC* y los controles, expuso un incremento significativo en la densidad de fuente para el delta y la banda beta. Los resultados son consistentes con los hallazgos de Locatelli et al., (1996), en cuanto a la presencia de bandas delta y con otros estudios de *EEG* como el de Prichep et al., (1993); Sherlin & Congedo, (2005) que publicaron informes de aumento de bandas beta, en pacientes con *TOC*.

Una menor actividad beta frontal también se ha asociado con una mejor respuesta a los *ISRS* en futuros tratamientos según Fontenelle et al., (2006), aunque en este estudio no se realizó una comparación con controles normales.

En cuanto a los mecanismos de generación de ondas delta, se ha sugerido su origen tanto cortical como sub-cortical. Con el uso de un modelo de dipolo equivalente, Michel et al., (1992) encontraron la fuente delta en la porción anterior de la corteza frontal medial. Apoyándose en los datos combinados de *PET* / *qEEG* de un estudio llevado a cabo por Alper et al., (2006).

Otros autores hacen hincapié en el vínculo entre las ondas delta y las estructuras subcorticales como el locus coeruleus (Leung & Yim, 1993), tálamo (Gloor et al., 1977) o el sistema reticular ascendente (Robinson, 1999). La ínsula (donde se encontró mayor delta) está relacionada con varias estructuras subcorticales como el tallo cerebral (Saper, 1982; Ruggiero et al., 1987; Flynn, 1999). El aumento de la densidad de fuente puede ser la hipótesis de la disfuncionalidad entre la corteza y la actividad del tronco cerebral. Esta hipótesis también es consistente con el hallazgo encontrado en el estudio del acoplamiento reducido entre las frecuencias bajas y altas en el *TOC*. La disociación entre ritmos *EEG* lentos y rápidos en el *TOC*, puede estar relacionado no sólo con aumento de la actividad beta y delta, sino también a una disfunción del complejo

córtico-subcortical. Por tanto, se puede sugerir que el *TOC* está relacionado no sólo con una mayor activación en las redes frontales, sino también a una desconexión funcional fronto subcortical.

#### Importancia de los hallazgos encontrados respecto a las dinámicas cerebrales.

Los estados oscilatorios reflejan la sincronización neuronal y una activación cerebral organizada rítmicamente (Lopes da Silva, 1991). Por ende el estudio de los fenómenos de sincronización cerebral podrían ser coherentes con una bifurcación de una dinámica cerebral saludable a una patológica (Mackey & Milton, 1987).

Se ha propuesto que la transición entre el comportamiento sano, hacia el estado patológico podría estar relacionada, por ejemplo, con la transición entre el comportamiento caótico al periódico o viceversa. A este fenómeno, se le ha denominado enfermedades dinámicas (Bélair et al., 1995; Mackey & Milton, 1987). En este contexto, la medida de complejidad es un indicador de la dinámica neuronal, que podría contribuir a un mejor entendimiento de los mecanismos que regulan la función normal y anormal del cerebro. Una dinámica oscilatoria alterada, podría servir como marcador biológico, de anormalidades cerebrales presentes en algunos trastornos neuropsiquiátricos (Friston et al., 1995).

Hasta entonces se habían considerado estudios en los que, como es habitual, se suponía simplemente la existencia de diferencias significativas entre grupos de control y grupos patológicos. No se había planteado hasta este trabajo, el estudio normativo de los valores de complejidad que ilustre la evolución de los valores de complejidad, según género y margen etario. El estudio de las dinámicas cerebrales analizadas bajo este sistema, adopta un comportamiento cuya tendencia al aumento, se extiende desde la infancia hasta la adolescencia y mantiene esta propensión hasta un punto de estabilización a partir del cual los valores de complejidad comienzan a reducirse de forma paulatina hasta la vejez tardía. Se sustenta por tanto que debe existir un vínculo que asocia los valores de complejidad con un proceso normativo de evolución de la complejidad y la edad, relacionado aparentemente, con el comportamiento que adquieren las dimensiones evolutivas de la sustancia blanca durante el desarrollo.

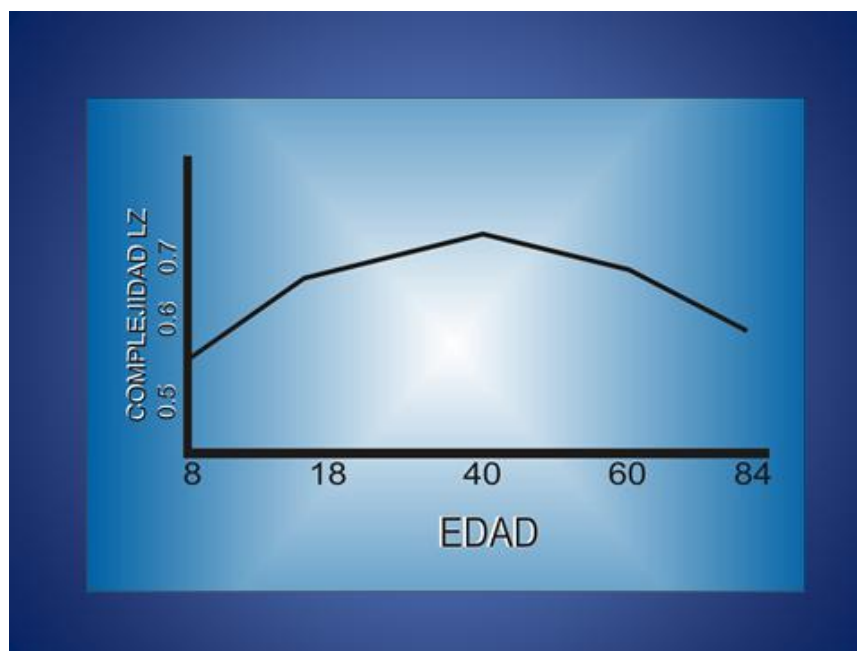


Figura 71. La figura muestra la relación entre complejidad de la actividad cerebral y edad. Como puede observarse los valores de complejidad aumentan de forma brusca hasta la adolescencia, mantienen un crecimiento sostenido hasta los 40 años aproximadamente y a partir de esta edad comienzan a reducirse de forma paulatina. Esta reducción es más importante a partir de los 65-70 años.

La disposición de la complejidad *LZ* para cada patología quiebra la tendencia normal de evolución respecto a los sujetos sanos, punto crucial de interés de la presente Tesis Doctoral.

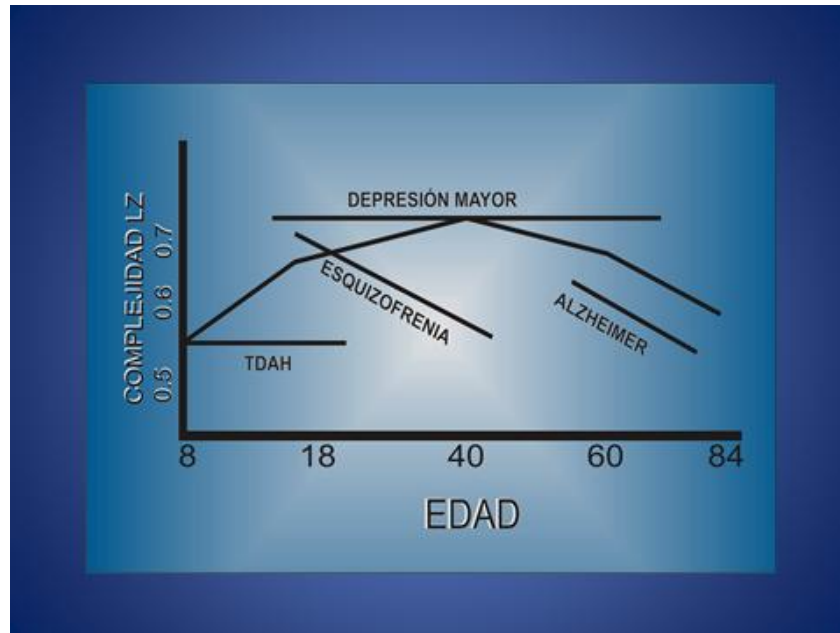


Figura 72. La figura muestra de nuevo la relación entre complejidad de la actividad cerebral y edad, incluyendo ahora las variaciones asociadas con ciertas patologías. Como puede observarse existen patrones que podemos considerar diferencias meramente “cuantitativas”, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer. Aquí sujetos sanos y pacientes muestran idénticas tendencias hacia valores más bajos en función de la edad pero en el Alzheimer esa reducción es más pronunciada. En los restantes ejemplos (*TDAH*, depresión mayor, esquizofrenia) la tendencia de los valores de complejidad representa una ruptura frente a un curso “normal” de la evolución.

## Limitaciones del estudio

Considerando estos resultados debemos destacar como limitación importante para demostrar el curso evolutivo del comportamiento de la complejidad durante el desarrollo, que cada grupo difiere significativamente en número de sujetos, habiendo en el grupo control 222 sujetos con un rango de edad de 7 a 84 años, de los cuales 100 son varones y 122 mujeres en circunstancia que el grupo de pacientes con esquizofrenia está constituido por 15 sujetos (11 hombres y 4 mujeres) con rangos etarios comprendidos entre los 23 y los 42 años y el grupo de pacientes con TOC compuesto por 15 sujetos, (11 hombres y 4 mujeres) de edades comprendidas entre los 23 y los 51 años.

Otra limitación es la dificultad en asegurar el porcentaje de actividad magnética medido en los sensores anteriores que provienen de las cortezas pre-frontal y frontal.

Contrario a lo observado en este estudio, Goldberger et al., (2002), han propuesto una hipótesis avalando la existencia de una pérdida de complejidad durante el envejecimiento y la enfermedad. En este sentido Vaillancourt & Newell, (2002), han intentado modificar la teoría que respalda la pérdida de la complejidad en la enfermedad y envejecimiento, proponiendo que la complejidad de las señales fisiológicas podría estar aumentada bajo ciertas condiciones patológicas. Esta discordancia plantea el reto de establecer instrumentos normativos con la finalidad de consensuar determinados paradigmas.

En relación con la esquizofrenia, los resultados que se plantean en la presente Tesis Doctoral, apoyan la visión alternativa de un proceso neurodegenerativo en la esquizofrenia. Aunque sería presuntuoso concluir que la esquizofrenia es una enfermedad neurodegenerativa, teniendo en cuenta las limitaciones de los hallazgos encontrados. Se exhiben resultados que apoyan un defecto progresivo, que no se contradice con la existencia de una alteración del desarrollo neurológico básico. En un estudio previo Fernández et al., (2010) observaron una reducción progresiva de los valores de complejidad *LZ* en función de la edad en el año. Los datos indican que: Los pacientes con esquizofrenia no exhiben una tendencia creciente "normal" de los valores de complejidad *LZ* en función de la edad. Fenómeno identificado también en los pacientes con *EA*.



Cualquiera que sea la estimación de la complejidad utilizada y, en consecuencia cualquiera que sea la definición de la complejidad adoptada, un problema adicional de estas medidas es la falta de conocimiento sobre sus determinantes fisiológicos.

Otro aspecto que se debe considerar en estos estudios, es que se debe suponer que las diferentes influencias de los medicamentos neurolépticos en *EEG* / *MEG* constituyen un problema en la interpretación de los datos. En general, la desaceleración de frecuencias del *EEG* ha sido reportada como consecuencia de la actividad de medicamentos neurolépticos (Malow et al., 1994) o, más específicamente, ha sido reportado una acentuación concomitante de la actividad theta relacionada al aumento en los niveles plasmáticos de haloperidol en pacientes que respondieron al tratamiento (Czobor & Volavka, 1992). Sin embargo, otros estudios describen que los efectos de la medicación tienden a la normalización, Canive et al., (1996, 1998); Saletu et al., (1990, 1994).

El control insuficiente de la influencia de medicamentos en el presente estudio (dado el número insuficiente de pacientes no medicados y el número insuficiente de pacientes con neurolépticos atípicos solamente) debe ser considerado como un problema para la interpretación de los resultados. La correspondencia entre las equivalencias de clorpromazina y la actividad de ondas lentas frontotemporal derecha es, sin duda insuficiente para permitir una conclusión sobre el efecto de la medicación en la actividad de ondas lentas. La comparación de los grupos de pacientes no medicados es un objetivo de mayor importancia para estudios posteriores.

La interpretación de lo observado, considera diferencias entre el grupo de edad y de los establecidos como "cambios" o "incrementos", se deben hacer con reserva. Por simplicidad y facilidad de conceptualización, se discuten los resultados como los cambios o incrementos en el tiempo, sin embargo, las conclusiones en relación con el curso, desarrollo de los cambios y su aplicación a las personas necesitarán definición más precisa a través de estudios longitudinales.

Otro problema potencial se refiere a la influencia de historia de patología dual, como se indica en recientes trabajos de imágenes neuro estructurales en pacientes con *TOC*. En este estudio, no se consideraron los diagnósticos comorbidos psiquiátricos tanto en pacientes con Esquizofrenia y *TOC* como un criterio de exclusión.

Numerosos resultados aparentemente contradictorios, que se mencionaron en el presente estudio, se pueden explicar, no sólo por la estimación de diferentes sistemas

de complejidad aplicados (una estimación lineal como *CN* frente a una estimación no lineal, como dimensión de correlación), sino también, por la falta de conocimiento sobre la correlación entre la integridad "real" de la conectividad anatómica y la complejidad funcional del cerebro. Cuando dicha correlación fue propuesta por primera vez por Tononi et al., (1994), y se investigó por medio de simulaciones por ordenador, los autores afirmaron claramente, que una validación completa de la hipótesis se debe obtener "directamente desde el cerebro in vivo". Aspecto que se ha tenido en consideración en esta exploración, aunque se reconoce como limitación de los análisis de correlación, que no proporcionan un alcance para determinar la relación causal entre la complejidad funcional y la microestructura de la conectividad anatómica.

#### Ventajas de los métodos de análisis no lineales "Complejidad *LZ*"

Hemos visto en el transcurso del presente estudio que la complejidad *LZ* presenta múltiples ventajas con respecto a otros métodos de análisis no lineal derivado de la teoría del caos, como la dimensión de correlación o el primer exponente de Lyapunov (*LI*). En primer lugar, no es necesario disponer de un gran número de datos para estimar su valor y su cálculo tiene un bajo coste computacional (Zhang et al., 1999).

Además, es una medida más precisa que *LI* para caracterizar el orden o desorden y la aparición de patrones espacio temporales de actividad en una secuencia (Kaspar et al., 1987). Sin embargo, la ventaja más importante de la complejidad *LZ*, con respecto a los métodos clásicos derivados de la teoría del caos, posiblemente sea que no dependa del modelo dinámico del sistema estudiado (Zhang et al., 2001). De hecho, este método sólo considera las diferencias existentes entre los patrones relevantes en el sistema subyacente, independiente que éste sea un sistema determinista, caótico, o un proceso estocástico. Por tanto, con la complejidad *LZ* no pretende determinar la existencia del caos, sino que se busca diferenciar registros en función de su complejidad, entendida como la tasa de aparición de nuevos patrones. Se verificó por tanto, que un incremento de la entropía corresponde a señales menos predecibles y en consecuencia a una dinámica cerebral más compleja.

**VIII. CAPITULO OCTAVO**  
**8. CONCLUSIONES**

## 8. CONCLUSIONES

1. Existe un patrón de crecimiento de los valores de complejidad *LZ* en relación con la edad, observándose un incremento apreciable desde la infancia hasta el final de la adolescencia especialmente en los sujetos de sexo masculino. Este incremento de los valores de complejidad se extiende hasta los 60 años a partir del cual se inicia un proceso de declive.
2. En relación con el género el incremento de los valores de complejidad *LZ* se ha observado que en mujeres se produce especialmente en la región anterior central posterior, en el rango de edades comprendido entre 7 a 19 años.
3. Los pacientes con esquizofrenia presentaron valores de complejidad más elevados que los controles del mismo grupo etario, no obstante el hallazgo mas relevante es la tendencia divergente de la complejidad *LZ* con respecto a la edad en ambos grupos. Mientras que los controles muestran una tendencia significativa al aumento en función de la edad, los pacientes con esquizofrenia muestran la tendencia opuesta.
4. Los pacientes con *TOC* mostraron valores aumentados de complejidad *LZ* respecto al grupo de control, aunque la diferencia no resulta estadísticamente significativa. El resultado mas importante respecto a este grupo es la tendencia significativa al aumento registrada en el grupo control, aspecto que no se reproduce en el grupo de pacientes con *TOC*.
5. Los resultados indicarían que las patologías no solamente producen cambios en los valores de complejidad en sujetos sanos, sino que de forma esencial rompen el ritmo “normal” de evolución de los valores de complejidad con respecto a la edad.
6. Los métodos no lineales de análisis de complejidad *LZ* pueden constituir un interesante instrumento como marcador de estado.

**IX. CAPITULO NOVENO**  
**9. BIBLIOGRAFIA**

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Abasolo, D., Hornero, R., Espino, P., Poza, J., Sánchez, C. I. & De la Rosa, R. (2005). "Analysis of Regularity in the EEG Background Activity of Alzheimer's Disease Patients with Approximate Entropy," *Clinical Neurophysiology*, 116, 1826-1834.
- Abasolo, D., Hornero, R., Gomez, C., Garcia, M. & Lopez, M. (2006). Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure. *Med Eng Phys*, 28, 315-322.
- Aboitiz, F., Scheibel, A. B., Fisher, R. S. & Zaidel, E. (1992). Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res.*, 598, 143-153.
- Aboy, M., Hornero, R., Abasolo, D. & Alvarez, D. (2006). Interpretation of the Lempel-Ziv complexity measure in the context of biomedical signal analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53, 2282-2288.
- Akbarian, S., Bunney WE, Jr, Potkin, S. G., Wigal, S. B., Hagman, J. O. et al. (1993). Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50, 169-77.
- Akbarian, S., Kim, J. J., Potkin, S. G., Hagman, J. O., Tafazzoli, A., Bunney, W. E. & Jones, E. G. (1995). Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 52, 258-266.
- Alarcón, G., García Seoane, J. J., Binnie, C. D., Martín-Miguel, M. C., Juler-J, Polkey, C. E., et al. (1997). Origin and propagation of interictal discharges in the acute electrocorticogram. Implications for pathophysiology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Brain*, 120, 2259-2272.
- Alarcon, G., Binnie, C. D., Elwes, R. D. & Polkey, C. E. (1995). Power spectrum and intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*, 94, 326-337. doi: 10.1016/0013-4694(94)00286-T.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 9, 357-381.
- Alda, M. (1997). Bipolar disorder: from families to genes. *Can J Psychiatry*, 42, 378-

- Alper, K. (1995). Quantitative EEG and evoked potentials in adult psychiatry. *Advances in biological psychiatry*, 1, 65-112.
- Alper, K. R., John, E. R., Brodie, J., Günther, W., Daruwala, R. & Prichep, L. S. (2006). Correlation of PET and qEEG in normal subjects. *Psychiatry Res.*, 146, 271-282.
- Allen, P. J., Fish, D. R. & Smith, S. J. (1992). Very high-frequency rhythmic activity during SEEG suppression in frontal lobe epilepsy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 82, 155-159. doi: 10.1016/0013-4694(92)90160-J
- Alvarez, G., S. & Feijoo, R. V. (2005). Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con trastorno bipolar con ciclación rápida y sin ciclación rápida. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, ALCMEON*, 12, 371-382.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
- Amo, C., Quesney, L. F., Ortiz, T., et al. (2004). Limbic paroxysmal magnetoencephalographic activity in 12 obsessive-compulsive disorder patients: a new diagnostic finding. *J Clin Psychiatry*, 65, 156-62.
- Andrzejak, R. G., Lehnertz, K., Mormann, F., Rieke, C., David, P., Elger, C. E. (2001). Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: dependence on recording region and brain state. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 64, 619-27.
- Andreasen, N. C. (1984). The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa.
- Anokhin, A. P., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Nikolaev, A. & Vogel, F. (1996). Age increases brain complexity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 99, 63-68.
- Anokhin, A.P., Lutzenberger, W. & Birbaumer, N. (1999). Spatiotemporal organization of brain dynamics and intelligence: an EEG study in adolescents, *Int. J. Psychophysiol*, 33, 259-273.
- Anokhin, A. P., Lutzenberger, W., Nikolaev, A. & Birbaumer, N. (2000). Complexity of electrocortical dynamics in children: developmental aspects. *Dev Psychobiol*, 36, 9-22.

- Anokhin, A. P., Muller, V., Lindenberger, U., Heath, A. C. & Myers, E. (2006). Genetic influences on dynamic complexity of brain oscillations. *Neurosci Lett*, 397, 93-98.
- Arnold, S. E., Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W. & Damasio, A. R. (1991). Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 625-32.
- Arnold, S. E., Trojanowski, J. Q., Gur, R. E., Blackwell, P., Han L-Y & Choi, C. (1998). Absence of neurodegeneration and neural injury in the cerebral cortex in a sample of elderly patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 55, 225-32.
- Arnsten, A. F., Steere, J. C. & Hunt, R. D. (1996). The contribution of alpha 2 noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53, 448-455.
- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J. & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci*, 6, 115-116.
- Atmaca, M., Yildirim, H., Ozdemir, H., Tezcan, E. & Poyraz, A. K. (2007). Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 3, 46-52.
- Atmaca, M., Onalan, E., Yildirim, H., Yuce, H., Koc, M. & Korkmaz, S., (2010). The association of myelin oligodendrocyte glycoprotein gene and white matter volume in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 124, 309-313.
- Azmitia, E. C. (1999). Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue. *Neuropsychopharmacology*, 21, 33S-45S.
- Babb, T. L., Pretorius, J. K., Kupfer, W. R. & Crandall, P. H. (1989). Glutamate decarboxylase-immunoreactive neurons are preserved in human epileptic hippocampus. *J Neurosci*; 9, 256-274.
- Babloyantz, A. (1983). Estimation of correlation dimension from single and multichannel recordings: a critical review. In: Basar, E.B.T.H. (Ed.), *Brain Dynamics*. Springer, Berlin, pp. 122-131.
- Babloyantz, A. (1985). Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep



- Cycle. *Phys Lett*, 111, 152-156.
- Babloyantz, A. & Bellemans, A. (1985). Pattern regulation in reaction-diffusion systems--the problem of size invariance. *Bull Math Biol*, 47, 475-87.
- Badia, P., Wright, K. & Wauquier, A. (1994). Fluctuation in single-Hertz EEG activity during the transition to sleep. In: Ogilvie RD, Harsh JR editors. *Sleep Onset*. Washington, DC: American Psychological Association, 201-218.
- Bahador Bahrami, Reza Seyedsadjadi, Baktash Babadi & Maryam Noroozian. (2005). Brain complexity increases in mania. *Neuroreport*, 16, 187-191.
- Bahrami, B., Seyedsadjadi, R., Babadi, B. & Noroozian, M. (2005). Brain complexity increases in mania. *Neuroreport*, 16, 187-191.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121, 65-94.
- Barkley, R. A., Grodzinsky, G. & DuPaul, G. J. (1992). Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report. *J Abnorm Child Psychol*, 20, 163-188.
- Barnett, L., Buckley, C. L. & Bullock, S. (2009). Neural complexity and structural connectivity. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 79, 051914.
- Barres, B. A. & Raff, M. C. (1993) Proliferation of oligodendrocyte precursor cells depends on electrical activity in axons. *Nature*, 361, 258-260.
- Bartha, R., Stein, M. B., Williamson, P. C., Drost, D. J., Neufeld, R. W. J., Carr, T. J. et al. (1998). A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1584-1591.
- Bancaud, J., Talairach, J., Bonis, A., Schaub, C., Szikla, G., Morel, P. & Bordas-Ferrer, M. (1965). *La Stéréoélectroencéphalographie dans L'épilepsie: Informations Neurophysiopathologiques Apportées par L'investigation Fonctionnelle Stereotaxique*. Paris: Masson
- Bartolomei, F., Chauvel, P. & Wendling, F. (2008a). Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*, 131, 1818-1830. doi: 10.1093/brain/awn111.
- Bartolomei, F., Guye, M., Gavaret, M., Regis, J., Wendling, F., Raybaud, C. & Chauvel,

- P. (2002). The presurgical evaluation of epilepsies. *Rev Neurol*, (Paris)158, 4S55–4S64.
- Bartolomei, F. & Wendling, F. (2009). Synchrony in neural networks underlying seizure generation in human partial epilepsies in coordinated activity in the brain. Springer Series Comput. *Neurosci*, 2, 137-147.
- Bartolomei, F., Wendling, F. & Chauvel, P. (2008b). The concept of an epileptogenic network in human partial epilepsies. *Neurochirurgie*, 54, 174-184. doi: 10.1016/j.neuchi.2008.02.013.
- Bartzokis, G., Beckson, M., Lu, M. A., Nuechterlein, K., Edwards, N. & Mintz, J. (2001). Age-Related Changes in Frontal and Temporal Lobe Volumes in Men. A Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 461-465.
- Bartzokis, G., Cummings, J. L., Sultzer, D., Henderson, V. W., Nuechterlein, K. H. & Mintz, J. (2003). White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging study. *Arch. Neurol*, 60, 393-398.
- Bartzokis, G., Sultzer, D., Lu, P. H., Nuechterlein, K. H., Mintz, J. & Cummings, J. (2004). Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: Implications for cortical “disconnection” in aging and Alzheimer’s disease. *Neurobiol. Aging*, 25, 843-851.
- Bartzokis, G., Lu, P. H., Tingus, K., Mendez, M. F., Richard, A., Peters, D. G., Oluwadara, B., Barrall, K. A., Finn, J. P., Villablanca, P., Thompson, P. M. & Mintz, J. (2008). Lifespan trajectory of myelin integrity and maximum motor speed. *Neurobiol. Aging*, 31, 1554-1562.
- Baxter, L. R. (1992). Neuroimaging studies of obsessive–compulsive disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 15, 871-84.
- Baxter, L. R., Phelps, M. E., Mazziota, J. C., Guze, B. H., Schwartz, J. M. & Selin, C. E. (1987). Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive–compulsive disorder: A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Archives of General Psychiatry*, 44, 211-218.
- Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Mazziota, J. C., Phelps, M. E., Pahl, J. J., Guze, B. H., et al. (1988). Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive–compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 145, 1560-1563.

- Baxter, L. R. Jr., Schwartz, J. M., Bergman, K. S., Szuba, M. P., Guze, B. H. & Mazziotta, J. (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry Sep*, 49, 681-9.
- Bélair, J., Glass, L., Van der Heiden, U. & Milton, J. (1995). Dynamical disease: Mathematical analysis of human illness. *Chaos*, 5, 1-215.
- Ben Bashat, D., Ben Sira, L., Graif, M., Pianka, P., Hendler, T., Cohen, Y. & Assaf, Y. (2005). Normal white matter development from infancy to adulthood: comparing diffusion tensor and high b value diffusion weighted MR images. *J. Magn. Reson. Imaging*, 21, 503-511.
- Benes, F. M., Turtle, M., Khan, Y. & Farol, P. (1994). Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 477-484
- Benes, F. M., Davidson, J. & Bird, E. D. (1986). Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Archives of General Psychiatry*, 43, 31-35.
- Benes, F. M., McSparren, J., Bird, E. D., Vincent, S. L. & San Giovanni, J. P. (1991). Deficits in small interneurons in schizophrenic cortex. *Archives of General Psychiatry*, 48, 996-1001.
- Bengtsson, S. L. et al. (2005) Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat. Neurosci*, 8, 1148-1150.
- Berendse, H. W., Verbunt, J. P. A., Scheltens, Ph., van Dijk, B. W. & Jonkman, E. J. (2000). 'Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: a pilot study'. *Clinical Neurophysiology*, 111, 604-612.
- Besthorn, C., Forstl, H., Geiger-Kabisch, C., Sattel, H., Gasser, T. & Schreiter-Gasser, U. (1994). EEG coherence in Alzheimer disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 90, 242-5.
- Bhattacharya, J. (2001). Reduced degree of long-range phase synchrony in pathological human brain. *Acta Neurobiol Exp*, 61, 309-318.
- Bianchetti, A. & Trabucchi, M. (2001). Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res*, 13, 221-30.

- Biederman, J. (1998). Attention-deficit/hyperactivity disorder: A life-span perspective. *J Clin Psychiatry*, 59, 4-16.
- Birbaumer, N., Flor, H., Lutzenberger, W., Elbert, T. (1995) Chaos and order in the human brain, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl*, 44, 450-459.
- Bird, T. D. (2001). Alzheimer's disease and other primary dementias. In: Braunwald, E., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L. & Jameson, J. L., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, p. 2391-9.
- Biton, V., Fiol, M. E. & Gates, J. R. (1989). Do ictal events originate from areas of interictal activity? A chronically implanted subdural electrodes study. *Epilepsia*, 30, 664.
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Maertelaer, V., Hubain, P., et al. (1994). Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 36, 381-388.
- Blanco, S., García, H., Quiroga, R. Q., Romanelli, L. & Rosso, O. A. (1995). 'Stationarity of the EEG series', *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 14, 395-399.
- Blatter, D. D., Bigler, E. D., Gale, S. D., Johnson, S. C., Anderson, C. V., Burnett, B. M., et al. (1995). Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *AJNR Am J Neuroradiol*, 16, 241-251.
- Bora, E., Harrison, B. J., Fornito, A., Cocchi, L., Pujol, J., Fontenelle, L. F., Velakoulis, D., Pantelis, C. & Yücel, M. (2011). White matter microstructure in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 36(1), 42-6.
- Bozzali, M., Cercignani, M., Sormani, M. P., Comi, G. & Filippi, M. (2002). Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am. J. Neuroradiol*, 23, 985-988.
- Brambilla, F., Bellodi, L., Perna, G., Arancio, C. & Bertani, A. (1997). Dopamine function in obsessive-compulsive disorder: growth hormone response to apomorphine stimulation. *Biol Psychiatry*, 42, 889-97.
- Brambilla, F., Perna, G., Bussi, R. & Bellodi, L. (2000). Dopamine function in obsessive compulsive disorder: cortisol response to acute apomorphine stimulation. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 301-10.

- Breier, A., Buchanan, R. W., Elkashef, A., Munson, R. C., Kirkpatrick, B. & Gellad, F. (1992). Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Archives of General Psychiatry*, 49, 921-926.
- Breiter, H. C., Filipek, P. A., Kennedy, D. N., Baer, L., Pitcher, D. A., Olivares, M. J., Renshaw, P. F., Caviness, V. S. & Jenike, M. A. (1994). Retrocallosal white matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 51, 663-664.
- Brenner, D., Lipton, J., Kaufmann, L. & Williamson, S. J. (1978). Somatically evoked magnetic fields of the human brain. *Science*, 199, 813.
- Brenner, D., Williamson, S. J. & Kaufmann, L. (1975). Visually evoked magnetic fields of the human brain. *Science*, 190, 4802.
- Bronzino, J. D. (2006). *The Biomedical Engineering Handbook*, 3<sup>a</sup> edn. CRC Press, Boca Raton.
- Brynska, A. & Wolanczyk, T. (2005). Epidemiology and phenomenology of obsessive-compulsive disorder in non-referred young adolescents: a Polish perspective. *Eur Child Adolesc Psychiatry Sep*, 14, 319-27.
- Buchner, H., Knoll, G., Fuchs, M., Rienäcker, A., Beckmann, R., Wagner, M., et al. (1997). Inverse localization of electric dipole current sources in finite element model of the human head. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 102, 26778.
- Buchsbaum, M. S., Tang, C. Y., Peled, S., Gudbjartsson, H., Lu, D., Hazlett, E. A., Downhill, J., Haznedar, M., Fallon, J. H. & Atlas, S. W. (1998). MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport*, 9, 425-30.
- Bush, G., Frazier, J. A., Rauch, S. L., Seidman, L. J., Whalen, P. J., Jenike, M. A et al (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 45, 1542-1552.
- Bush, G., Luu, P. & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4, 215-222.
- Bush, G., Valera, E. M. & Seidman, L. J. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*, 57, 1273-1284.

- Bush, G., Vogt, B. A., Holmes, J., Dale, A. M., Greve, D., Jenike, M. A. et al (2002). Dorsal anterior cingulate cortex: A role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 523-528.
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. Oxford University press.
- Canive, J. M., Lewine, J. D., Edgar, J. C., Davis, J. T., Miller, G. A., Torres, F. & Tuason, V. B. (1998): Spontaneous brain magnetic activity inschizophrenic patients treated with aripiprazole. *PsychopharmacolBull*, 34, 101-105.
- Canive, J. M., Lewine, J. D., Edgar, J. C., Davis, J. T., Torres, F., Roberts, B. et al. (1996). Magnetoencephalographic assessment of spontaneous brain activity in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 32, 741-50.
- Cantero, J. L., Atienza, M., Cruz-Vadell, A., Suarez-Gonzalez, A. & Gil-Neciga, E. (2009). Increased synchronization and decreased neural complexity underlie thalamocortical oscillatory dynamics in mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 46, 938-948.
- Carlsson, M. L. (2000). On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. *Acta Psychiatr Scand Dec*, 102(6), 401-13.
- Casey, B. J., Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D. & Schubert, A. B. (1997a): Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad ChildAdolesc Psychiatry*, 36, 374-383.
- Casey, B. J., Trainor, R., Giedd, J., Vauss, Y., Vaituzis, C. K., Hamburger, S., Kozuch, P. & Rapoport, J. L. (1997). The role of the anterior cingulate in automatic and controlled processes: a developmental neuroanatomical study. *Developmental Psychobiology*, 30, 61-9.
- Caviness, V. S. Jr., Kennedy, D. N., Richelme, C., Rademacher, J. & Filipek, P. A. (1996).The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cereb Cortex*, 6, 726-736.
- Chakrabarty, K., Bhattacharyya, S., Christopher, R. & Khanna, S. (2005). Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1735-40.
- Charney, D. S., Goodman, W. K., Price, L. H., Woods, S. W., Rasmussen, S. A. &

- Heninger, G. R. (1988). Serotonin function in obsessive-compulsive disorder. A comparison of the effects of tryptophan and m-chlorophenylpiperazine in patients and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 177-85.
- Chen, M. S. et al. (2000) Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature*, 403, 434-439.
- Cheng, Y., Chou, K. H., Chen, I. Y., Fan, Y. T., Decety, J. & Lin, C. P. (2010). Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *NeuroImage*, 50, 873-882.
- Cheyette, S. R. & Cummings. J. L. (1995). Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7, 125-35.
- Chiu, C.H., Lo, Y.H., Tang, H.S., Liu, I.C., Chiang, W.Y., Yeh, F.C., Jaw, F.S. & Tseng, W.Y. I., (2011). White matter abnormalities of fronto-striato-thalamic circuitry in obsessive-compulsive disorder: A study using diffusion spectrum imaging tractography. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 192, 176-182.
- Choi, J. S., Kang, D. H., Kim, J. J., Ha, T. H., Lee, J. M., Youn, T. et al. (2004). Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*, 38, 193-9.
- Christensen, K. J., Kim, S. W., Dysken, M. W. & Hoover, K. M. (1992). Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 31, 4-18.
- Ciesielski, K. T. et al. (2005). Increased MEG activation in OCD reflects a compensatory mechanism specific to the phase of a visual working memory task. *NeuroImage*, 24, 1180-1191.
- Clarke, J. (1980). *Fluctuations analysis. SQUID, 80: superconducting quantum interference devices and their applications*. Berlin: Walter de Gruyter. p.187-205.
- Cleghorn, J. M., Franco, S., Szetchman, B., Kaplan, R. D., Szetchman, H., Brown, G. M., Nahmias, C. & Garnett, E. S. (1992). Towards a brain map of auditory hallucinations. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1062-1069.
- Crino, R., Slade, T. & Andrews, G. (2005). The changing prevalence and severity of obsessive-compulsive disorder criteria from DSM-III to DSM-IV. *Am J Psychiatry* May, 162, 876-82.

- Coffey, C. E., Wilkinson, W. E., Parashos, I. A., Soady, S. A., Sullivan, R. J., Patterson, L. J., Figiel, G. S., Webb, M. C. M., Spritzer, C. E. & Djang, W. T. (1992). Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*, 42, 527-536.
- Cohen, A. (2000). 'Biomedical Signals: Origin and dynamic characteristics: Frequency-domain analysis', en J. D. Bronzino (ed.), *The Biomedical Engineering Handbook*, 2ª edn. CRC Press, Boca Raton; IEEE Press, New York, pp. 52/1-52/24.
- Cohen, D. (1972). Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science*, 175, 6646.
- Como, P. G. (1995). Obsessive-compulsive disorder in Tourette's syndrome. *Adv Neurol*, 65, 281-91.
- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B. et al. (2000). Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216, 672-682.
- Creese, I. & Iversen, S. D. (1974). The role of forebrain dopamine systems in amphetamine induced stereotyped behavior in the rat. *Psychopharmacologia*, 39, 345-57).
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50, 873-880.
- Cummings, J. L. (2004). *La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas*. Sedgefield-Cleveland (UK): Atlas Medical Publising Ltd.
- Czobor, P. & Volavka, J. (1992). Level of haloperidol in plasma is related to electroencephalographic findings in patients who improve *Psychiatry Res*, 42, 129-44.
- Davis, P. C., Gearing, M., Gray, L., Mirra, S. S., Morris, J. C., Edland, S. D., Lin, T. & Heyman, A. (1995). The CERAD experience. Part VIII: neuroimaging-neuropathology correlates of temporal lobe changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 45, 178-9.
- Dawe, G. et al. (2006) Ensheathing the node of Ranvier? *Neuron Glia Biology*, 2, 149-150.
- DeCarli, C. (2001). The role of neuroimaging in dementia. *Clin Geriatr Med*, 17, 255-



- DeCarli, C., Kaye, J. A., Horwitz, B. & Rapoport, S. I. (1990). Critical analysis of the use of computer-assisted transverse axial tomography to study human brain in aging and dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 40, 872-83.
- De Curtis, M. & Avanzini, G. (2001). Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Prog Neurobiol*, 63, 541-67.
- De Curtis, M. & Gnatkovsky, V. (2009). Reevaluating the mechanisms of focal ictogenesis: the role of low-voltage fast activity. *Epilepsia*, 50, 2514-2525. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02249.x.
- De Bellis, M. D. & Thomas, L.A. (2003). Biologic findings of post-traumatic stress disorder and child maltreatment. *Curr. Psychiatry Rep*, 5, 108-117.
- Degonda, M., Wyss, M. & Angst, J. (1993). The Zurich Study. XVIII. Obsessive-compulsive disorders and syndromes in the general population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 243, 16-22.
- Delgado, P. L. (2000). Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*, 61, 7-11.
- Delgado, P. L., Charney, D. S., Price, L. H., Landis, H. & Heninger, G. R. (1989). Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci*, 45, 2323-32.
- Demerens, C. et al. (1996) Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.*, 93, 9887-9892.
- Denckla MB (1989): Executive function, the overlap zone between attention deficit/hyperactivity disorder and learning disabilities. *Int Pediatr*, 4, 155-160.
- Den Braber, A., Dennis van 't Ent, A., Boomsma, Dorret I., Cath, Danielle C., Veltman Dick J., Thompson, Paul M., & de Geus, Eco J.C. (2011). White Matter Differences in Monozygotic Twins Discordant or Concordant for Obsessive-Compulsive Symptoms: A Combined Diffusion Tensor Imaging/Voxel-Based Morphometry Study. *Society of Biological Psychiatry*. doi:10.1016/j.biopsych.2011.03.029.
- Desarkar, P., Sinha, V. K., Jagadheesan, K. & Nizamie, S. H. (2007). Subcortical functioning in obsessive-compulsive disorder: an exploratory EEG coherence study. *World J. Biol. Psychiatry*, 8, 196-200.

- Douglass, H. M., Moffitt, T. E., Dar, R., McGee, R. & Silva, P. (1995). Obsessive-compulsive disorder in a birth cohort of 18-year-olds: prevalence and predictors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* Nov, 34, 1424-31.
- Drevets, W. C. (2000b). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48, 813-829.
- Drevets, W. C. & Raichle, M. E. (1992). Neuroanatomical circuits in depression: implications for treatment mechanisms. *Psychopharmacol Bull*, 28, 261-274.
- Dringenberg, H. C., & Zalan, R. M. (1999). Serotonin-dependent maintenance of spatial performance and electroencephalography activation after cholinergic blockade: effects of serotonergic receptor antagonists. *Brain Res*, 837, 242-253.
- Duffy, F. H., McAnulty, G. B., Albert, M. S. (1993). The pattern of age-related differences in electrophysiological activity of healthy males and females. *Neurobiol Aging*, 14, 73-84.
- Duman, R. S., Heninger, G. R. & Nestler, E. J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 597-606.
- Duman, R. S. (2002). Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry*, 7, S29-S34.
- Duncan, J. & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci*, 23, 475-483.
- Doupnik, C. A., Davidson, N., Lester, H. A. & Kofuji, P. (1997). RGS proteins reconstitute the rapid gating kinetics of  $G^-$ -activated inwardly rectifying KC channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 10461-66
- Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: What have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 9, 184-195.
- Dümpelmann, M. & Elger, C. E. (1999). Visual and automatic investigation of epileptiform spikes in intracranial EEG recordings. *Epilepsia*, 40, 27585.
- Eckhorn, R., Bauer, R., Jordan, W., Brosch, M., Kruse, W., Munk, M., et al. (1988). Coherent oscillations: a mechanism for feature linking in the visual cortex? *Biological Cybernetics*, 60, 121-130.
- Eckmann, J. P. & Ruelle, D. (1992). Fundamental limitations for estimating dimensions and Lyapunov exponents in dynamical systems. *Physica D*, 56, 185-187.
- Edelman, G. M. (1978). *Group selection and phasic reentrant signaling: A theory of higher brain function*. Cambridge, Mass: MIT Press.

- Edmonds, B. (1996). "¿Qué es la complejidad?", En: F. Heylighen + D. Aerts (eds.), *La evolución de la Complejidad* (Kluwer, Dordrecht) (este volumen).
- Elbert, T., Lutzenberger, W., Rockstroh, B., Berg, P. & Cohen, R. (1992). Physical aspects of the EEG in schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 32, 595-606.
- Engel, J. Jr., Van Ness, P. C., Rasmussen, T. & Ojemann, L. M. (1993). Outcome with respect to epileptic seizures. In: Engel, J. Jr., editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press, 609-21.
- Engel, A. K. (1991). Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. . *Science*, 252, 1177-1179.
- Engel, J. Jr., Raush, R., Lieb, J. P. & Kuhl, D. E. (1981). Crandall PH. Correlation of criteria used for localizing epileptic foci in patients considered for surgical therapy of epilepsy. *Ann Neurol*, 9, 215-24.
- Fagalay, R. L. (1990). Neuromagnetic instrumentation. *Advances in Neurology*, 54, 11-32.
- Fatemi, S. H., Earle, J. A. & McMenomy, T. (2000). Reduction in reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol.Psychiatry*, 5, 654-63.
- Fehr, T., Kissler, J., Moratti, S., Wienbruch, Ch., Rockstroh, B. & Elbert, T. (2001). Source Distribution of Neuromagnetic Slow Waves and MEG-Delta Activity in Schizophrenic Patients. *Biol Psychiatry*, 50, 108-116
- Felleman, D. J. & Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 1, 1-47.
- Fenton, G. W. et al (1980). EEG spectral analysis in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 136, 445-455.
- Ferenets, R., Lipping, T., Anier, A., Jantti, V., Melto, S. & Hovilehto, S. (2006). Comparison of entropy and complexity measures for the assessment of depth of sedation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53, 1067-1077.
- Fernandez, A., Rodriguez-Palancas, A., Lopez-Ibor, M., Zuluaga, P., Turrero, A., Maestu, F. et al. (2005). Increased occipital delta dipole density in major depressive disorder determined by magnetoencephalography. *J Psychiatry Neurosci*, 30, 17-23.

- Fernández, A., Quintero, J., Hornero, R., Zuluaga, P., Navas, M., Gómez, C., Escudero, J., García-Campos, N., Biederman, J., & Ortiz, T. (2009). Complexity Analysis of Spontaneous Brain Activity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnostic Implications. *Biol Psychiatry*, 65, 571-577.
- Fernández, A., Méndez, M. A., Hornero R., Ortiz T. & López-Ibor J. J. (2010). Brain Complexity analysis and mental disorders. *Actas Esp Psiquiatr*, 38, 229-238.
- Fernández, A., López-Ibor, M. I, Turrero, A., Santos, J. M., Morón, M. D., Hornero R., Gómez, C., Méndez M. A., Ortiz T. & López-Ibor, J. J. (2011). Lempel–Ziv complexity in schizophrenia: A MEG. *Clin Neurophysiol*, 122, 2227-35.
- Fernández, A., Ríos-Lago, M., Abásolo, D., Hornero, R., Álvarez-Linera, J., Paul, N., Maestú, F. & Ortiz, T. (2011). The correlation between white-matter microstructure and the complexity of spontaneous brain activity: A diffusion tensor imaging-MEG study. *NeuroImage*, 57, 1300-7.
- Fenton, W. S. & McGlashan, T. H. (1994). Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 151, 351-356.
- Filley, C. M. (2001). *The behavioral neurology of white matter*. New York: Oxford University Press.
- Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A.A., Kivisaari, R., Pekkonen, E., Ilmoniemi, R. J. & Kähkönen, S. (2004). Enhancement of GABA-related signalling is associated with increase of functional connectivity in human cortex. *Hum. Brain Map*, 22, 27-39.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M. & Williams, J. B. W. (1997). *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV: SCID-I*. New York: Columbia University.
- Fitzgerald, K. D., Welsh, R. C., Gehring, W. J., Abelson, J. L., Himle, J. A., Liberzon, I. et al. (2005). Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 57, 287-94.
- Flament, M. F., Rapoport, J. L., Murphy, D. L., Berg, C. J. & Lake, C. R. (1987). Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 219-25.

- Flynn, F. G. (1999). Anatomy of the insula functional and clinical correlates. *Aphasiology*, 13, 55-78.
- Flynn, S. W. (2003). Abnormalities of myelination in schizophrenia detected in vivo with MRI, and post-mortem with analysis of oligodendrocyte proteins. *Mol. Psychiatry*, 8, 811-820.
- Folstein, S. E., Peyser, C. E., Starkstein, S. E. & Folstein, M. F. (1991). *Subcortical triad of Huntington's disease-a model for a neuropathology of depression, dementia, and dyskinesia*. New York: Raven.
- Fontenelle, L. F., Mendlowicz, M. V., Ribeiro, P., Piedade, R. A. & Versiani, M. (2006). Lowresolution electromagnetic tomography and treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol*, 9, 89-94.
- Foong, J., Maier, M., Clark, C. A., Barker, G. J., Miller, D. H. & Ron, M. A. (2000). Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68, 242-244.
- Foong, J., Symms, M. R., Barker, G. J., Maier, M., Miller, D. H. & Ron, M. A. (2002). Investigating regional white matter in schizophrenia using diffusion tensor imaging. *Neuroreport*, 13, 333-336.
- Foerstl, H. & Kurz, A. (1999). Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249, 288-90.
- Franciotti, R., Lacono, D. & Della Penna, S. (2006). Cortical rhythms reactivity in AD, LBD and normal subjects: a quantitative MEG study. *Neurobiol Aging*, 27, 1100-1109.
- Franck, J. E., Pokorney, J., Kunkel, D. D. & Schwartzkroin, P. A. (1995). Physiologic and morphologic characteristics of granule cell circuitry in human epileptic hippocampus. *Epilepsia*, 36, 54358.
- Freeman, C. P. (1992). What is obsessive compulsive disorder? The clinical syndrome and its boundaries. *Int Clin Psychopharmacol*, 7, 11-7.)
- Friedlander, L. & Desrocher, M. (2006). Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev*, 26, 32-49.
- Friston, K. J. (2002). Dysfunctional connectivity in schizophrenia. *World Psychiatry*, 1, 66-71
- Friston, K. J., Herold, S., Silbersweig, D., Fletcher, P., Cahill, C., Dolan, R. J.,

- Frackowiak, R. S., Frith, C. D. & Liddle, P. F. Br J. (1995) Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Psychiatry*, 167, 343-9.
- Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J. B., Heather, J. D. & Frackowiak, R. S. D. (1995). Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp*, 2, 165-189.
- Friston, K. J. & Frith, C. D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience*, 3, 89-97.
- Friston, K. J., Tononi, G. & Sporns, O. (1995). Characterising the Complexity of Neuronal Interactions. *Hum Brain Mapp*, 3, 302-314.
- Friston, K. J. (1996). Theoretical neurobiology and schizophrenia. *British Medical Bulletin*, 2, 644-655.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F. & Frackowiak, R. S. J. (1992). Functional Connectivity: the principal components analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13, 5-14.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F. & Frackowiak, R. S. J. (1991). Investigating a network model of word generation with positron emission tomography. *Proceedings of the Royal Society of London, B* 244, 101-106.
- Frith, C. D. (1992). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates: Hove.
- Frith, C. D., Friston, K. J., Liddle, P. F. & Frackowiak, R. S. J. (1991). Willed action and the prefrontal cortex in man. *Proc R Soc Lond Ser, B* 244, 241-246.
- Galderisi, S., Mucci, A., Mignone, M. L., Maj, M. et al (1991). CEEG mapping in drug-free schizophrenics: Differences from healthy subjects and changes induced by haloperidol treatment. *Schizophr Res*, 6, 15-23.
- Gallen, C. C., Hirschkoff, E. C. & Buchanan, D. S. (1995). Magnetoencephalography and magnetic source imaging. Capabilities and limitations. *Neuroimaging Clin N Am*, 5, 227-49.
- Gallez, D. & Babloyantz, A. (1991). Predictability of the human EEG: A dynamical approach. *Biol Cybern*, 64, 381-391.
- Gao, W., Lin, W., Chen, Y., Gerig, G., Smith, J. K., Jewells, V. & Gilmore, J. H.

- (2009). Temporal and spatial development of axonal maturation and myelination of white matter in the developing brain. *AJNR Am. J. Neuroradiol*, 30, 290-296.
- Gasser, T., Verleger, R., Bacher, P., & Sroka, L. (1988). Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 69, 91-99.
- Gattaz, W. F., Mayer, S., Ziegler, P., Platz, M., et al (1992). Hypofrontality on topographic EEG in schizophrenia: Correlations with neuropsychological and psychopathological parameters. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241, 328-332.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. C. & Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*, 2, 861-863.
- Gilbert, C. D. & Wiesel, T. N. (1989). Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. *J Neurosci*, 9, 2432-2442.
- Gilbert, A. R., Keshavan, M. S., Diwadkar, V., Nutche, J., Macmaster, F., Easter, P. C., Buhagiar, C. J. & Rosenberg, D. R. (2008). Gray matter differences between pediatric obsessive-compulsive disorder patients and high-risk siblings: a preliminary voxel-based morphometry study. *Neuroscience Letters*, 435, 45-50.
- Glass, L. & Mackey, M. C. (1988). *From clocks to chaos*. New Jersey: Princeton University Press.
- Gloor, P., Ball, G. & Schaul, N. (1977). Brain lesions that produce delta waves in the EEG. *Neurology*, 27, 326-333.
- Gnatkovsky, V., Librizzi, L., Trombin, F. & de Curtis, M. (2008). Fast activity at seizure onset is mediated by inhibitory circuits in the entorhinal cortex in vitro. *Ann. Neurol*, 64, 674-686. doi: 10.1002/ana.21519.
- Goldberger, A. L. & West, B. J. (1987). Fractals in physiology and medicine. *Yale J Biol Med*, 60, 421-35.
- Goldberger, A. L., Peng, C. K. & Lipsitz, L. A. (2002). What is physiologic Complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiol Aging*, 23, 23-26.
- Goldin, L. R. et al. (1983). Segregation and linkage analyses in families of patients with

- bipolar, unipolar, and schizoaffective mood disorders. *Am J Hum Genet*, 35, 274-87.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. En: *Handbook of Physiology: The Nervous System, Higher Functions of the Brain*. Vol V. Pt 1. *Bethesda, Md: American Physiological Society*, 373-417
- Goldman-Rakic, P. S. (1988): Topography of cognition: Parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci*, 11, 137-156.
- Gomez, C., Hornero, R., Abasolo, D., Fernandez, A. & Lopez, M. (2006). Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients. *Med Eng Phys*, 28, 851-859.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L. et al. (1989). The Yale–Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry*, 46, 1006-1011.
- Goodman, W. K., McDougle, C. J., Price, L. H., Riddle, M. A., Pauls, D. L. & Leckman, J. F. (1990). Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder? *J Clin Psychiatry*, 51, 36-43.
- Gotman, J. (1987). Interhemispheric interactions in seizures of focal onset: data from human intracranial recordings. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 67, 120-133. doi: 10.1016/0013-4694(87)90034-4.
- Gould, E., Reeves, A. J., Graziano, M. S. A. & Gross, C. G. (1999). Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*, 286, 548-552.
- GrandPré, T. et al. (2000). Identification of the Nogo inhibitor of axon regeneration as a Reticulon protein. *Nature*, 403, 439-444.
- Grassberger, P., & Procaccia, I. (1983). Characterisation of strange attractors. *Phy. Rev. Lett*, 50, 346-349.
- Grassberger, P. & Procaccia I. (1987). Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D*, 9, 189-208.
- Gray, C. M., Konig, P., Engel, A. K., & Singer, W. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338, 334-337.
- Graybiel, A. M. (1990). Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci*, 13, 244-254.



- Guidotti, A., Auta, J., Davis, J. M., Gerevini, V. D., Dwivedi, Y. et al. (2000). Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57, 1061-69.
- Guillery, R. W. (1995). Anatomical evidence concerning the role of the thalamus in cortico-cortical communication: a brief review. *J. Anat*, 187, 583-592.
- Guillery, R. W. & Sherman, S. M. (2002). Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system. *Neuron*, 33, 163-175.
- Gur, R. C., Turetsky, B. I., Matsui, M., Yan, M., Bilker, W., Hughett, P. & Gur, R. E. (1999). Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *J Neurosci*, 19, 4065-4072.
- Guttmann, C. R. G., Jolesz, D. A., Kikinis, R., Killiany, R. J., Moss, M. B., Sandor, T. & Albert, M. S. (1998). White matter changes with normal aging. *Neurology*, 50, 972-978.
- Gusev, V. D., Nemytoka, L. A. & Chuzhanova, N. A. (1999). On The complexity measures of genetic sequences. *Bioinformatics*, 15, 994-999.
- Gyllenstein, L. & Malmfors, T. (1963) Myelination of the optic nerve and its dependence on visual function – a quantitative investigation in mice. *J. Embryol. Exp. Morphol*, 11, 255-256.
- Harrison, A. (1995). *Principios de Medicina Interna*, 13<sup>a</sup> ed., McGraw-Hill, Madrid, España.
- Haglund, M. M., Berger, M. S., Kunkel, D. D., Franck, J. E., Chatan, S. & Ojeman, G. A. (1992). Changes in gammaaminobutyric acid and somatostatin in epileptic cortex associated with lowgrade gliomas. *J Neurosurg*, 77, 20916.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R., Knuutila, J. & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography, theory, instrumentation and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys*, 65, 413-498.
- Hämäläinen, M. & Ilmoniemi, R. J. (1994). Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Engl Comput*, 32, 3542.
- Hamilton, M. (1960). Rating scale of depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23, 56-62.

- Hanna, G. L., Yuwiler, A. & Cantwell, D. P. (1991). Whole blood serotonin in juvenile obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 15, 29, 738-44.
- Hari, R. (2005). 'Magnetoencephalography in clinical neurophysiological assessment of human cortical functions,' en E Niedermeyer & F Lopes da Silva (eds.), *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 5<sup>a</sup> edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1165-1197.
- Hari, R. & Ilmoniemi, R. J. (1986). Cerebral magnetic fields. *Crit Rev Biomed Eng*, 14, 93-126.
- Harris, A., Gordon, E., Anderson, J., Ritchie, G. et al (1997): Change in quantified electroencephalography (QEEG) with medication and altered clinical state in the same subjects with schizophrenia. *Schizophr Res*, 23, 87-89.
- Hartikainen, P., Soininen, H., Partanen, J., Helkala, E. L. & Riekkinen, P. (1992). Aging and spectral analysis of EEG in normal subjects: a link to memory and CSF AChE. *Acta Neurol Scand*, 86, 148-55.
- Harvey, I., Ron, M. A., du Boulay, G., Lewis, S. W., Murray, R. M. & Ron, M. (1993). Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging. *Physiological Medicine*, 23, 591-604.
- Hasan, J. & Broughton, R. (1994). Quantitative topographic EEG mapping during drowsiness and sleep onset. In: Ogilvie RD, Harsh JR editors. *Sleep Onset*. Washington, DC: American Psychological Association, 219-236.
- Hasan, K. M., Halphen, C., Sankar, A., Eluvathingal, T. J., Kramer, L., Stuebing, K. K. et al. (2007). Diffusion tensor imaging based tissue segmentation: validation and application to the developing child and adolescent brain. *Neuroimage*, 34, 1497-1505.
- Hasan, K. M., Iftikhar, A., Kamali, A., Kramer, L. A., Ashtari, M., Cirino, P. T., Papanicolaou, A. C., Fletcher, J. M. & Ewing-Cobbs, L. (2009a). Development and aging of the healthy human brain uncinate fasciculus across the lifespan using diffusion tensor tractography. *Brain Res*, 1276, 67-76, S0006-8993(09)00776-8 [pii]; doi:10.1016/j.brainres.2009.04.025.
- Hasan, K. M., Kamali, A., Iftikhar, A., Kramer, L. A., Papanicolaou, A. C., Fletcher, J.

- M. & Ewing-Cobbs, L. (2009). Diffusion tensor tractography quantification of the human corpus callosum fiber pathways across the lifespan. *Brain Res*, 1249, 91-100.
- Hasan, K. M., Kamali, A., Iftikhar, A., Kramer, L. A., Papanicolaou, A. C., Fletcher, J. M. & Ewing-Cobbs, L. (2009b). Diffusion tensor tractography quantification of the human corpus callosum fiber pathways across the lifespan. *Brain Res*, 1249, 91-100, S0006-8993(08)02516-X [pii]; doi:10.1016/j.brainres.2008.10.026.
- Hasan, K. M., Sankar, A., Halphen, C., Kramer, L. A., Brandt, M. E., Juranek, J., Cirino, P. T., Fletcher, J. M., Papanicolaou, A. C. & Ewing-Cobbs, L. (2007). Development and organization of the human brain tissue compartments across the lifespan using diffusion tensor imaging. *Neuroreport*, 18, 1735-1739.
- Heath, R. A. (2000). *Nonlinear dynamics: techniques and applications to psychology*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Hesslinger, B., Tebartz-van Elst, L., Thiel, T., Haegele, K., Hennig, J. & Ebert, D. (2002). Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 328, 319-321.
- Heyman, I., Fombonne, E., Simmons, H., Ford, T., Meltzer, H. & Goodman, R. (2003). Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Int Rev Psychiatry*, 15, 178-84.
- Hirono, N., Kitagaki, H., Kazui, H., Hashimoto, M. & Mori, E. (2000). Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease: a quantitative study. *Stroke*, 31, 2182-2188.
- Ho, B. C., Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Arndt, S., Magnotta, V. & Flaum, M. (2003). Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60, 585-594.
- Ho Pian, K. L., Westenberg, H. G., den Boer, J. A., de Bruin, W. I., van Rijk, P. P. (1998). Effects of meta-chlorophenylpiperazine on cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder and controls. *Biol Psychiatry*, 44, 367-70.)
- Hoffman, R. E. & McGlashan, T. H. (1993). Parallel distributed processing and the emergence of schizophrenic symptoms [see comment]. *Schizophr Bull*, 19, 119-140.
- Hollander, E., DeCaria, C., Gully, R., Nitescu, A., Suckow, R. F. & Gorman, J. M.

- (1991). Effects of chronic fluoxetine treatment on behavioral and neuroendocrine responses to meta-chlorophenylpiperazine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 36, 1-17)
- Hollander, E., Fay, M., Cohen, B., Campeas, R., Gorman, J. M. & Liebowitz, M. R. (1988). Serotonergic and noradrenergic sensitivity in obsessive-compulsive disorder: behavioral findings. *Am J Psychiatry*, 145, 1015-7.
- Hornero, R., Aboy, M., Gomez, C., Hagg, D. S. & Phillips, C. R. (2008). Complexity analysis of arterial pressure during periods of abrupt hemodynamic changes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 55, 797-801.
- Huang, J. K. et al. (2005). Glial membranes at the node of Ranvier prevent neurite outgrowth. *Science*, 310, 1813-1817.
- Hudspeth, W. J. & Pribram, K. H. (1992). Psychophysiological indices of cerebral maturation. *Int J Psychophysiol*, 12, 19-29.
- Hunter, S. F., Leavitt, J. A. & Rodriguez, M. (1997). Direct observation of myelination in vivo in the mature human central nervous system: a model for the behaviour of oligodendrocyte progenitors and their progeny. *Brain*, 120, 2071-2082.
- Hurd, Y. L., Suzuki, M. & Sedvall, G. C. (2001). D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain. *J Chem Neuroanat*, 22, 127-37.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex: developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 163, 195-205.
- Huttenlocher, P. R. & de Courten, C. (1987). The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol*, 6, 1-9.
- Hyde, T. M., Ziegler, J. C. & Weinberger, D. R. (1992). Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy: insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol*, 49, 401-406.
- Ingvar, D. H. & Franzén, G. (1974). Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 50, 425-462.
- Insel, T. R. (1992). Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 739-44.
- Insel, T. R., Donnelly, E. F., Lalakea, M. L., Alterman, I. S. & Murphy, D. L. (1983).

- Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 18, 741-51.
- Insel, T. R., Mueller, E. A., Altermann, I., Linnoila, M. & Murphy, D. L. (1985). Obsessive-compulsive disorder and serotonin: is there a connection? *Biol Psychiatry*, 20, 1174-88.
- Iqbal, K., Alonso Adel, C., El-Akkad, E., Gong, C. X., Haque, N., Khatoon, S., Pei, J. J., Tsujio, I., Wang, J. Z. & Grundke-Iqbal, I. (2002). Significance and mechanism of Alzheimer neurofibrillary degeneration and therapeutic targets to inhibit this lesion. *J Mol Neurosci*, 19, 95-9.
- Irisawa, S., Isotani, T., Yagyu, T., Morita, S., Nishida, K., Yamada, K. et al. (2006). Increased omega complexity and decreased microstate duration in nonmedicated schizophrenic patients. *Neuropsychobiology*, 54, 134-9.
- Ishibashi, T. et al. (2006) Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses. *Neuron*, 49, 823-832.
- Itil, T. M. (1977). Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 3, 61-79.
- Itoh, K. et al. (1995) Regulated expression of the neural cell adhesion molecule L1 by specific patterns of neural impulses. *Science*, 270, 1369-1372.
- Itoh, K. et al. (1997) Activity-dependent regulation of N-cadherin in DRG neurons: differential regulation of N-cadherin, NCAM, and L1 by distinct patterns of action potentials. *J. Neurobiol*, 33, 735-748.
- Jakob, H. & Beckmann, H. (1986). Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J. Neural Transm*, 65, 303-26.
- Janssen, H. J., Cuisinier, M. C., Hoogduin, K. A. & de Graauw, K. P. (1996). Controlled prospective study on the mental health of women following pregnancy loss. *Am J Psychiatry*, 153, 226-30.
- Jeanmonod, D., Schulman, J., Ramirez, R., Cancro, R., Lanz, M., Morel, A., Magnin, M., Siegemund, M., Kronberg, E., Ribary, U. & Llinas, R. (2003). Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia: surgical implications. *Neurosurg. Clin. N. Am*, 14, 251-265.
- Jelic, V., Shigeta, M., Julin, P., Almkvist, O., Winblad, B. & Wahlund, L. O. (1996). Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia*, 7, 314-23.

- Jelles, B., van Birgelen, J.H., Slaets, J.P., Hekster, R.E., Jonkman, E.J., Stam, C.J., (1999). Decrease of non-linear structure in the EEG of Alzheimer patients compared to healthy controls. *Clin. Neurophysiol*, 110, 1159-1167.
- Jenike, M. A., Breiter, H. C., Baer, L., Kennedy, D. N., Savage, C. R., Olivares, M. J., O'Sullivan, R. L., Shera, D. M., Rauch, S. L., Keuthen, N., Rosen, B. R., Caviness, V. S. & Filipek, P. A. (1996). Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 53, 625-632.
- Jeong, J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 115, 1490-1505.
- Jeong, J., Gore, J. C. & Peterson, B. S. (2001). Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 112, 827-835.
- Jeong, J., Kim, S. Y. & Han, S. H. (1998). Non-linear dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease with optimal embedding dimension. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106, 220-228.
- Jernigan, T. L., Archibald, S. L., Berhow, M. T., Sowell, E. R., Foster, D. S. & Hesselink, J. R. (1991). Cerebral structure on MRI, part I: localization of age-related changes. *Biol Psychiatry*, 29, 55-67.
- Jernigan, T. L., Østergaard, A. L. & Fennema-Notestine, C. (2001) Mesial temporal, diencephalic, and striatal contributions to deficits in single word reading, word priming, and recognition memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 63-78.
- Jernigan, T. L. & Fennema-Notestine, C. (2004). White matter mapping is needed. *Neurobiol Aging*, 25, 37-39.
- Jernigan, T. L. & Tallal, P. (1990). Late childhood changes in brain morphology observable with MRI. *Dev Med Child Neurol*, 32, 379-385.
- Jernigan, T. L. & Toga, A. W. (1999b) In vivo evidence for postadolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neuroscience*, 2, 859-61.
- Jones Derek, K., Catani, M., Pierpaoli, C., Reeves, S. J. C., Shergill, S. S., O'Sullivan, M., Golesworthy, P., McGuire, P., Horsfield, M. A., Simmons, A., Williams, S. C. R. & Howard, R. J. (2006). Age Effects on Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Tractography Measures of Frontal Cortex Connections in Schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 27, 230-238.

- Kandel, E., Schwartz, J. & Hessel, T. (1991). *Principles of Neural Science*. New York: Appleton and Lange.
- Kang, D. H., Kim, J. J., Choi, J. S., Kim, Y. I., Kim, C. W., Youn, T. et al. (2004). Volumetric investigation of the frontal–subcortical circuitry in patients with obsessive–compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16, 342-9.
- Kang, D. H., Kwon, J. S., Kim, J. J., Youn, T., Park, H. J., Kim, M. S., Lee, D. S. & Lee, M. C. (2003). Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 months of treatment in patients with obsessive–compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107, 291-297.
- Kantz, H. & Schreiber, T. (1997). *Nonlinear Time Series Analysis*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Kaplan, D. & Glass, L. (1995). *Understanding nonlinear dynamics*. New York: Springer-Verlag.
- Ka’rado’ttir, R. et al. (2008). Spiking and nonspiking classes of oligodendrocyte precursor glia in CNS white matter. *Nat. Neurosci*, 11, 450-456.
- Karadag, F., Oguzhanoglu, N. K., Kurt, T., Oguzhanoglu, A., Atesci, F. & Ozdel, O. (2003). Quantitative EEG analysis in obsessive compulsive disorder. *Int J Neurosci*, 113, 833-47.
- Karno, M., Golding, J. M., Sorenson, S. B. & Burnam, M. A. (1988). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 1094-9.
- Karson, C. N., Coppola, R., Daniel, D. G. & Weinberger, D. R. (1988). Computerized EEG in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14, 193-197.
- Karson, C. N., Coppola, R., Morihisa, J. M. & Weinberger, D. R. (1987). Computed electroencephalographic activity mapping in schizophrenia: The resting state reconsidered. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 514-517.
- Kaspar, F. & Schuster, H. G. (1987). Easily Calculable Measure for the Complexity of Spatiotemporal Patterns. *Physical Review A*, 36, 842-847.
- Katila, T. E. (1983). On the current multipole presentation of the primary current distribution. *Nuovo Cimento*, D2, 6604.
- Kemper, T. L., (1994). Neuroanatomical and neuropathological changes during aging and dementia. In: Albert ML, Knoefel JE, editors. *Clinical neurology of aging*. New York: Oxford University Press.

- Kempermann, G. & Kronenberg, G. (2003). Depressed new neurons--adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry*, 54, 499-503.
- Keshavan, M. S., Anderson, S. & Pettegrew, J. W. (1994): Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res*, 28, 239-265.
- Kim, J., Lee, M. C., Kim, J., Kim, I. Y., Kim, S. I., Han, M. H. et al. (2001). Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: Statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *The British Journal of Psychiatry*, 179, 330-334.
- Kim, D.J., Jeong, J., Chae, J.H., Park, S., Yong Kim, S., Jin Go, H., Paik, I.H., Kim, K.S., Choi, B. (2000). An estimation of the first positive Lyapunov exponent of the EEG in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 98, 177-189.
- Klingberg, T., Hedehus, M., Temple, E., Salz, T., Gabrieli, J. D. E., Moseley, M. E. & Poldrack, R. A. (2000). Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron*, 25, 493-500.
- Klingberg, Vaidya, Gabrieli, Moseley, & Hedehus. (1999). Myelination and organization of the frontal white matter in children: A diffusion tensor MRI study. *Neuroreport*, 10, 13, 2817-21
- Knesevich, J. W. (1982). Successful treatment of obsessive-compulsive disorder with clonidine hydrochloride. *Am J Psychiatry*, 139, 364-5).
- Knott, V., Engeland, C., Mohr, E., Mahoney, C. & Ilivitsky, V. (2000a). Acute nicotine administration in Alzheimer's disease: an exploratory EEG study. *Neuropsychobiology*, 41, 210-20.
- Knott, V., Mohr, E., Mahoney, C. & Ilivitsky, V. (2000b). Electroencephalographic coherence in Alzheimer's disease: comparisons with a control group and population norms. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 13, 1-8.
- Kochunov, P., Williamson, D. E., Lancaster, J., Fox, P., Cornell, J., Blangero, J., Glahn, D.C. (2010). Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan. *Neurobiol. Aging*, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.01.014.
- Kochunov, P., Thompson, P. M., Lancaster, J. L., Bartzokis, G., Smith, S., Coyle, T., Royall, D. R., Laird, A. & Fox, P. T. (2007). Relationship between white matter



- fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: tract-based spatial statistics study of aging. *Neuroimage*, 35, 478-487.
- Kolmogorov, A. N. (1965). Three approaches to the quantitative definition of information. *Problems of Information and Transmission*, 1, 1-7.
- König, P., Engel, A. K. & Singer, W. (1996). Integrator or coincidence detector? The role of the cortical neuron revisited. *Trends in Neurosciences*, 19, 130-137.
- Koukkou, M., Lehmann, D., Wackermann, J., Dvorak, I. & Henggeler, B. (1993). Dimensional complexity of EEG brain mechanisms in untreated schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 33, 397-407.
- Kronfol, Z. & Remick, D. G. (2000). Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*, 157, 683-94.
- Kugler, P. N. & Turvey, M. T. (1987). *Information, natural law, and the selfassembly of rhythmic movement*. New Jersey: L. Erlbaum Associates.
- Kuroda, M. & Price, J. L. (1991). Synaptic organization of projections from basal forebrain structures to the mediodorsal thalamic nucleus of the rat. *J Comp Neurol*, 303, 513-533.
- Kuskowski, M. A., Malone, S. M., Kim, S. W., Dysken, M. W., Okaya, A. J. & Christensen, K. J. (1993). Quantitative EEG in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 33, 423-30.
- Kubicki, S. & Herrmann, W. M. (1996). The future of computerassisted investigation of the polysomnogram: Sleep microstructure. *Clin Neurophysiol*, 13, 285-294.
- Lachenbruch, P. A. (1992). Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain*, 115, 1543-61.
- Lahiri, D. K, Farlow, M. R., Greig, N. H. & Sambamurti, K. (2002). Objetivos farmacológicos actuales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Drug Dev.Res*, 56, 267-81.
- Lara Tapia, H. & Méndez Contreras, J. I. (2002) Características clínicas y epidemiológicas del Trastorno bipolar en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velazco Suárez”. Un análisis de cuatro años. *Revista neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*, 35, 132-157.
- Le Van Quyen, M., Martinerie, J., Baulac, M. & Varela, F. (1999). Anticipating epileptic seizures in real time by a nonlinear analysis of similarity between EEG recordings. *Neuroreport*, 10, 2149-55.

- Lee, D. Y., Lee, J. H., Ju, Y. S., Lee, K. U., Kim, K. W., Jhoo, J. H., Yoon, J. C., Ha, J. & Woo, J. I. (2002). The prevalence of dementia in older people in an urban population of Korea: the Seoul study. *J Am Soc Geriatr*, 50, 1233-9.
- Lempel, A. & Ziv, J. (1976). On the complexity of finite sequences. *Information Theory. IEEE Transactions*, 22, 75-81.
- Leocani, L. & Comi, G. (1999). EEG coherence in pathological conditions. *J. Clin. Neurophysiol*, 16, 548-655.
- Leonard, H. L., Swedo, S. E., Lenane, M. C., Rettew, D. C., Cheslow, D. L. & Hamburger, S. D. (1991). A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 922-7.
- Leuchter, A. F., Newton, T. F., Cook, I. A., Walter, D. O., Rosenberg-Thompson, S., Leung, L. S. & Yim, C. Y. (1992). Rhythmic delta-frequency activities in the nucleus accumbens of anesthetized and freely moving rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 71, 311-320.
- Levine, J. B., Gruber, S. A., Baird, A. A. & Yurgelun-Todd, D. (1998). Obsessive-compulsive disorder among schizophrenic patients: an exploratory study using functional magnetic resonance imaging data. *Compr Psychiatry*, 39, 308-11.
- Lewine, J. D. & Orrison, W. W., (1995). Magnetoencephalography and magnetic source imaging. In: Orrison WW, Lewine JD, Sanders JA, Hartshorne MF, editors. *Functional Brain Imaging*. St. Louis, MO: Mosby-Year Book, 404.
- Lewis, D. A. (2000). Is there a neuropathology of schizophrenia? *Neuroscientist*, 6, 208-18.
- Lewis, D. A. & Lieberman, J. A. (2000). Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron*, 28, 325-34
- Lewis, D. A., Pierri, J. N., Volk, D. W., Melchitzky, D. S. & Woo, T-U. (1999). Altered GABA neurotransmission and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 46, 616-26.
- Li, Y., Tong, S., Liu, D., Gai, Y., Wang, X., Wang, J., et al. (2008). Abnormal EEG complexity in patients with schizophrenia and depression. *Clin Neurophysiol*, 119, 1232-41.

- Lieb, K., Treffurth, Y., Berger, M. et al. (2002). Substance P and affective disorders: new treatment opportunities by neurokinin 1 receptor antagonists? *Neuropsychobiology*, 45, 2-6.
- Lieberman, J., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D. et al. (2001). Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49, 487-99.
- Lim, K. O., Hedehus, M., Moseley, M., de Crespigny, A., Sullivan, E. V. & Pfefferbaum, A. (1999). Compromised white matter tract integrity in schizophrenia inferred from diffusion tensor imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 367-374.
- Lim, K. O., Zipursky, R. B., Watts, M. C. & Pfefferbaum, A. (1992). Decreased gray matter in normal aging: an in vivo magnetic resonance study. *J Gerontol*, 47, B26-B30.
- Llinas, R. R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E. & Mitra, P.P. (1999). Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 96, 15222-15227.
- Locatelli, M., Bellodi, L., Grassi, B. & Scarone, S. (1996). EEG power modifications in obsessive-compulsive disorder during olfactory stimulation. *Biol. Psychiatry*, 9, 326-331.
- Locatelli, T., Cursi, M., Liberati, D., Franceschi, M. & Comi, G. (1998). EEG coherence in Alzheimers disease. *Electroencephalogr Clin Neurophys*, 106, 229-37.
- Lopez-Ibor, J. J., Lopez-Ibor, M. I., Mendez, M. A., Moron, M. D., Ortiz-Teran, L., Fernández, A. et al. (2008). The perception of emotion-free faces in schizophrenia: a magnetoencephalography study. *Schizophr Res*, 98, 278-86.
- Lopes da Silva, F. (1991). Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*, 79, 81-93.
- Lorente de No, R. (1947). *A study of nerve physiology*. New York: Rockefeller Institute.
- Lounasmaa, O. V. (1974). *Experimental principles and methods below 1K*. London.
- Lowenstein, Daniel H. (2005). Epilepsia y convulsiones. En: Harrison, Principios de Medicina Interna. San Francisco: Mc Graw-Hill, 1592-1609

- Lucero, R. & Casoli, G. (2006). Trastornos afectivos en el Adulto mayor. *Revista de Psiquiatría en Uruguay*, 70, 154-166.
- Lumer, E. D., Edelman, G. M. & Tononi, G. (1997). Neural dynamics in a model of the thalamocortical system. I. Layers, loops and the emergence of fast synchronous rhythms. *Cereb Cortex*, 7, 207-227.
- Lutzenberger, W., Elbert, T., Birbaumer, N., Ray, W. J. & Schupp, H. (1992). The scalp distribution of the fractal dimension of the EEG and its variation with mental tasks. *Brain Topogr*, 5, 27-34.
- Lutzenberger, W., Preissl, H. & Pulvermuller, F. (1995). Fractal dimension of electroencephalographic time series and underlying brain processes. *Biol. Cybern.*, 73, 477-482.
- Mac Master, F. P., Keshavan, M. S., Dick, E. L. & Rosenberg, D. R. (1999). Corpus callosal signal intensity in treatment-naive pediatric obsessive compulsive disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 23, 601-612.
- Mackey, M. C. & Milton, J. G. (1987). Dynamical diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 504, 16-32.
- Macmahon, J. F. & Walter, W. G. (1938): The electro-encephalogram in schizophrenia. *J Ment Sci*, 84, 781-787.
- McGuire, P. K., Silberweig, D. A., Murray, R. M., David, A. S., Frackowiak, R. S. J. & Frith, C. D. (1996). Functional anatomy of inner speech and auditory verbal imagery. *Psychological Medicine*, 26, 29-38.
- McGuire, P. K., Silberweig, D. A., Wright, I., Murray, R. M., David, A. S., Frackowiak, R. S. J. & Frith, C. D. (1995). Abnormal perception of inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *Lancet*, 346, 596-600.
- McGuire, P. K., Syed, G. M. S. & Murray, R. M. (1993). Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 342, 703-706.
- Manji, H. K. & Lenox, R. H. (2000). The nature of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 61, 42-57.
- Maestu, C., Gómez-Utero, E., Piñeiro, R. & Sola, R. G. (1999). Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia. *Revista de Neurología*, 28, 1077-1090.

- Maggini, C., Ampollini, P., Gariboldi, S., Cella, P. L., Peqlizza, L. & Marchesi, C. (2001). The Parma High School Epidemiological Survey: obsessive-compulsive symptoms. *Acta Psychiatr Scand*, 103,441-6.
- Maihöfner, C., Sperling, W. & Kaltenhäuser, M. (2007). Spontaneous magnetoencephalographic activity in patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain Research*, 1129, 200-205.
- Malow, B. A., Reese, K. B., Sato, S., Bogard, P. J., Malhotra, A. K., Su, T. P., Pickar & D. (1994). Spectrum of EEG abnormalities during clozapine treatment. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 91, 205-11.
- Maltby, N., Tolin, D. F., Worhunsky, P., O'Keefe, T. M. & Kiehl, K. A. (2005). Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 24, 495-503.
- Marco, P., Sola, R. G., Pulido, P. O., Alijarde, M. T., Sánchez, A., Ramón y Cajal, S., et al. (1996). Inhibitory neurons in the human epileptogenic temporal neocortex. An immunocytochemical study. *Brain*, 119, 1327-47.
- Martí, J. (1988). 'Medidas en el sistema nervioso y muscular', en J Mompín (ed.), *Introducción a la Bioingeniería*, Marcombo Boixareu, Barcelona, pp. 103–116.
- Masliah, E., Mallory, M., Hansen, L., DeTeresa, R. & Terry, R. D. (1993). Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology*, 43, 192-197.
- Mataix-Cols, D., Rosario-Campos, M. C. & Leckman, J. F. (2005). A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 162, 228-38).
- Matejcek, M. (1982). Vigilance and the EEG: Psychological, physiological and pharmacological aspects. In: Herrmann WM, editor. *Electroencephalography in Drug Research*. Stuttgart: Gustav Fischer, 407-510.
- Mattes, J. A. (1980). The role of frontal lobe dysfunction in childhood hyperkinesis. *Compr Psychiatry*, 21, 358-369.
- Maunsell, J. H. R. & Van-Essen, D. C. (1983). Connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. / *Neurosci*, 3, 2563-86.

- McCarthy, P. R., Ray, W. J. & Foa, E. B. (1995 ). Cognitive influences on electrocortical and heart rate activity in obsessive-compulsive disorder. *Int J Psychophysiol*, 19, 215-22.
- McDougle, C. J., Barr, L. C., Goodman, W. K. & Price, L. H. (1999). Possible role of neuropeptides in obsessive compulsive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 1-24.
- McEwen, B. S. (1999). Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 22, 105-122.
- McGlashan, T. H. (2006). Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr Bull*, 32, 609-13.
- McGlashan, T. H. & Hoffman, R. E. (2000). Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 637-48.
- McGrath, M. J., Campbell, K. M., Veldman, M. B. & Burton, F. H. (1999). Anxiety in a transgenic mouse model of cortical-limbic neuro-potentiated compulsive behavior. *Behav Pharmacol*, 10, 435-43.
- McGuire, P. K., Bench, C. J., Frith, C. D., Marks, I. M., Frackowiak, R. S. & Dolan, R. J. (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry*, 164, 459-68.
- McKerracher, L. et al. (1994) Identification of myelin-associated glycoprotein as a major myelin-derived inhibitor of neurite growth. *Neuron*, 13, 805-811
- McLaughlin, N. C., Paul, R. H., Grieve, S. M., Williams, L. M., Laidlaw, D., DiCarlo, M., Clark, C. R., Whelihan, W., Cohen, R. A., Whitford, T. J. & Gordon, E. (2007) . Diffusion tensor imaging of the corpus callosum: a cross-sectional study across the lifespan. *Int. J. Dev. Neurosci*, 25, 215-221.
- Meador-Woodruff, J. H., Healy, D. J. (2000). Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res. Rev*, 31, 288-94.
- Méndez, A., Zuluaga, P. et al. (2011). Complexity analysis of spontaneous brain activity: Effects of depression and antidepressant treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 0, 1-8.

- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C. H., del C. N. et al. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, 130, 3223-36.
- Mesulam, M. (2000). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press.
- Meyer-Lindenberg, A. (1996). The evolution of complexity in human brain development and EEG study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 99, 405-11.
- Michel, C. M., Lehmann, D., Henggeler, B. & Brandeis, D. (1992). Localization of the sources EEG delta, theta, alpha and beta frequency bands using the FFT dipole approximation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*, 82, 38-44.
- Middleton, F. A., Mirnics, K., Pierri, J. N., Lewis, D. A. & Levitt, P. (2002). Gene expression profiling reveals alterations of specific metabolic pathways in schizophrenia. *J. Neurosci*, 22, 2718-29.
- Mirnics, K., Middleton, F. A., Marquez, A., Lewis, D. A. & Levitt, P. (2000). Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron*, 28, 53-67.
- Mirnics, K., Middleton, F. A., Lewis, D. A. & Levitt, P. (2001a). Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *TrendsNeurosci*, 24, 479-86.
- Mitterschiffthaler, M. T., Ettinger, U., Mehta, M. A., Mataix-Cols, D., Williams, S. C. (2006). Applications of functional magnetic resonance imaging in psychiatry. *J Magn Reson Imaging*, 23, 851-61.
- Molina, V., Montz, R., Perez-Castejon, M. J., Martin-Loeches, M., Carreras, J. L., Calcedo, A. et al. (1995). Cerebral perfusion, electrical activity and effects of serotonergic treatment in obsessive-compulsive disorder. A preliminary study. *Neuropsychobiology*, 32, 139-48.
- Molle, M., Marshall, L., Lutzenberger, W., Pietrowsky, R., Fehm, H.L., Born, J., (1996). Enhanced dynamic complexity in the human EEG during creative thinking. *Neurosci. Lett*, 208, 61-64.
- Monakhov, K. & Perris, C. (1980). Neurophysiological correlates of depressive symptomatology. *Neuropsychobiology*, 6, 268-279.

- Monastra, V. J., Lubar, J. F. & Linden, M. (2001). The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: reliability and validity studies. *Neuropsychology*, 15, 136-44.
- Montgomery, S. A. & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382-389.
- Morikawa, T., Hayashi, M. & Hori, T. (1997): Auto power and coherence analysis of delta-theta band EEG during waking-sleeping transition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103, 633-641.
- Mormann, F., Andrzejak, R. G., Kreuz, T., Rieke, C., David, P., Elger, C. E. & Lehnertz, K. (2003). Automated detection of a pre-seizure state based on a decrease in synchronization in intracranial electroencephalogram recordings from epilepsy patients. *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft Matter Phys*, 67, 021912. doi: 10.1103/PhysRevE.67.021912.
- Morrison, J. H., Rogers, J., Scherr, S., Lewis, D. A., Campbell, M. J., Bloom, F. E. et al. (1986). The laminar and regional distribution of neocortical somatostatin and neuritic plaques: implications for Alzheimer's disease as a global neocortical disconnection syndrome. In: Scheibel, A. B. & Wechsler, A. F., editors. *The biological substrates of Alzheimer's disease*. Orlando: Academic Press, 115-31.
- Mucci, A., Volpe, U., Merlotti, E., Bucci, P. & Galderisi, S. (2006). Pharmac-EEG in psychiatry. *Clin EEG Neurosci*, 37, 81-98.
- Muller, V., Lutzenberger, W., Pulvermuller, F., Mohr, B., Birbaumer, N. (2001). Investigation of brain dynamics in Parkinson's disease by methods derived from nonlinear dynamics, *Exp. Brain Res.* 137, 103-110.
- Muller-Oerlinghausen, B., Berghofer, A. & Bauer, M. (2002). Bipolar disorder. *Lancet*, 359, 241-247.
- Murata, T., Takahashi, T., Hamada, T., Omori, M., Kosaka, H., Yoshida, H. & Wada, Y. (2004). Individual trait anxiety levels characterizing the properties of zen meditation. *Neuropsychobiology*, 50, 189-194.
- Murphy, D. G. M., DeCarli, C., Schapiro, M. B., Rapoport, S. I. & Horwitz, B. (1992). Age-related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, 49, 839-845.
- Na, S. H., Jin, S. H., Kim, S. Y. & Ham, B. J. (2002) EEG in schizophrenic patients:



- mutual information analysis. *Clin Neurophysiol*, 113, 1954-60.
- Nagarajan, R. (2002). Quantifying physiological data with Lempel-Ziv complexity--certain issues. *IEEE Trans Biomed Eng*, 49, 1371-1373.
- Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C. et al. (2005). Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 15; 57, 901-10.
- Niedermeyer, E. & Lopes da Silva, F. (1987): *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields* (2nd ed). Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- NIMH (2000). Investigación del Instituto Nacional de Salud Mental sobre el trastorno bipolar. Publicación del NIH número 00-4502.
- Nordstrom, E. J. & Burton, F. H. (2002). A transgenic model of comorbid Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder circuitry. *Mol Psychiatry*, 7, 617-25, 524.
- Núñez, P. L. (1989). Estimation of large scale neocortical source activity with EEG surface laplacians. *Brain Topogr*, 2, 141-54.
- O'Donnell, B. F., Hetrick, W. P., Vohs, J. L., Krishnan, G. P., Carroll, C. A. & Secar, A. (2004). Neural synchronization deficits to auditory stimulation in bipolar disorder. *Neuroreport*, 15, 1369-1372.
- O'Sullivan, R. L., Rauch, S. L., Breiter, H. C., Grachev, I. D., Baer, L., Kennedy, D. N. et al. (1997). Reduced basal ganglia volumes in trichotillomania measured via morphometric magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, 42, 39-45.
- Ogilvie, R., Battye, R. A. & Simons, I. A. (1994): Are there changing CNS priorities in sleepiness and sleep? EEG and ERP evidence. In: Ogilvie RD, Harsh JR, editors. *Sleep Onset*. Washington, DC: American Psychological Association, 269-287.
- Okada, Y. C., Williamson, J. S. & Kaufmann, L. (1982). Magnetic field of the human sensorimotor cortex. *Intern J Neurosci*, 17, 338.
- Ortiz, T., Fernández, A., Maestú, F., Amo, C. & Sequeira, C. (2001). *Magnetoencefalografía*. Madrid.
- Osipova, D., Rantanen, K. & Ahveninen, J. (2006). Source estimation of spontaneous MEG oscillations in mild cognitive impairment. *Neurosci Lett*, 405, 57-61.

- Ott, H., McDonald, R. J., Fichte, K. & Herrmann, W. M. (1982). Interpretation of correlations between EEG-power-spectra and psychological performance variables within the concept of “subvigilance,” “attention” and “psychomotoric impulsions.” In: Herrmann WM, editor. *Electroencephalography in DrugResearch*. Stuttgart: Gustav Fischer, 227-248.
- Pakkenberg, B. (1993). Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and control estimated using optical dissectors. *Biological Psychiatry*, 34, 768-772.
- Pallanti, S., Quercioli, L. & Bruscoli, M. (2004). Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 65, 1394-9).
- Pauls, D. L. (2008). The genetics of obsessive compulsive disorder: a review of the evidence. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 148C, 133-9.
- Pauls, D. L., Alsobrook, J. P., Goodman, W., Rasmussen, S. & Leckman, J. F. (1995). A family study of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 76-84.
- Paulus, M. (1993). Coarse-grained entropy rates for characterization of complex time series. *Physica D.*, 93, 64-77.
- Paulus, M. & Braff, D. L. (2003). “Chaos and schizophrenia: Does the method fit themadness?” *Biological Psychiatry*, 53, 3-11.
- Pena-Garijo, J., Ruiperez-Rodriguez, M. A. & Barros-Loscertales, A. (2010). The neurobiology of obsessive-compulsive disorder: new findings from functional magnetic resonance imaging (II). *Rev Neurol*, 50, 541-50.
- Perani, D., Colombo, C., Bressi, S., Bonfanti, A., Grassi, F. & Scarone, S. et al. (1995). [18F] FDG PET study in obsessive-compulsive disorder: A clinical metabolic correlation study after treatment. *British Journal of Psychiatry*, 166, 244-250.
- Pereda, E., Quian-Quiroga, R. & Bhattacharya, J. (2005) Nonlinear multivariate análisis of neurophysiological signals. *Progress in Neurobiology*, 77, 1-37.
- Perez-Neri, I., Ramirez-Bermudez, J., Montes, S. & Rios, C. (2006). Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem Res*, 31, 1279-94.

- Peters, A., Morrison, J. H., Rosene, D. L. & Hyman, B. T. (1998). Effects of aging on myelinated nerve fibers in monkey primary visual cortex. *Cereb Cortex*, 8, 295-300.
- Petersen, I., Sellden, U. & Eeg-Olofsson, O. (1975). *The evolution of the EEG in normal children and adolescents from 1 to 21 years*. (Vol. 6b). Amsterdam: Elsevier.
- Pezard, L., Martinerie, J., Müller-Gerking, J., Varela, F. J., & Renault, B. (1996). Entropy Quantification of human brain spatio-temporal dynamics. *Physica D*, 96, 344-354.
- Pfefferbaum, A., Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., Zipursky, R. B. & K. O. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of Neurology*, 51, 874-887.
- Pfurtscheller, G. & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1842-1857.
- Phillips, C. G., Zeki, S. & Barlow, H. B. (1984). Localization of function in the cerebral cortex. Past, present and future. *Brain*, 107, 327-361.
- Pincus, S. M. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88, 2297-2301.
- Pincus, S. M. (2001). Assessing Serial Irregularity and its Implications for Health. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 954, 245-267.
- Pitchot, W., Hansenne, M., Moreno, A. G. & Ansseau, M. (1996). Growth hormone response to apomorphine in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 21, 343-5.
- Pizzella, V. & Romani, G. (1990). Principles of Magnetoencephalography. *Advances in Neurology*, 54, 1-9.
- Pogarell, O., Juckel, G., Mavrogiorgou, P., Mulert, C., Folkerts, M., Hauke, W. et al. (2006). Symptom-specific EEG power correlations in patients with obsessive-compulsive disorder. *Int J Psychophysiol*, 62, 87-92.
- Polich, J. (1997). EEG and ERP assessment of normal aging. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 104, 244-56.
- Posner, M. I. & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu*

*Rev Neurosci*, 13, 25-42.

- Pozzi, D., Golimstock, A., Petracchi, M., Garcia, H., & Starkstein, S. (1995). Quantified electroencephalographic changes in depressed patients with and without dementia. *Biol Psychiatry*, 38, 677-683.
- Pravitha, R., Sreenivasan, R. & Nampoori, V. P. (2005). Complexity analysis of dense array EEG signal reveals sex difference. *Int J Neurosci*, 115, 445-460.
- Price, J. L. (1999). Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. *Ann N Y Acad Sci*, 877, 383-396.
- Price, J. L., Carmichael, S. T. & Drevets, W. C. (1996). Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex; a substrate for emotional behavior? *Prog Brain Res*, 107, 523-536.
- Price, J. L., Ko, A. I., Wade, M. J., Tsou, S. K., McKeel, D. W. & Morris, J. C. (2001). Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *ArchNeurol*, 58, 1395-402.
- Price, J. L. & Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and 'preclinical' Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 45, 358-68.
- Prichep, L. S., Mas, F., Hollander, E., Liebowitz, M., John, E. R., Almas, M., DeCaria, C. M. & Levine, R. H. (1993). Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessivecompulsive disorder. *Psychiatry Res*, 50, 25-32.
- Pritchard, W.S., Duke, Measuring, D.W. (1995). "chaos" in the brain: a tutorial review of EEG dimension estimation, *Brain Cogn*, 27, 353-397.
- Pujol, J., Torres, L., Deus, J., Cardoner, N., Pifarre, J., Capdevila, A. et al. (1999). Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 45, 891-7.
- Pujol, J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Cardoner, N., Menchen, J. M., Deus, J. et al. (2004). Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 720-30.
- Radhakrishnan, N. & Gangadhar, B. N. (1998). Estimating regularity in epileptic seizure time-series data. A complexity-measure approach. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 17, 89-94.
- Rakic, P., Bourgeois, J-P., Eckenhoff, M. F., Zecevic, N. & Goldman-Rakic, P. S. (1986). Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science*, 232, 232-35.

- Ransom, B. R. & Sontheimer, H. (1992). The neurophysiology of glial cells. *J Clin Neurophysiol*, 9, 224-251.
- Rapoport, J. L. (1989). The biology of obsessions and compulsions. *Sci Am*, 260, 82-9.
- Rapoport, J. L. (1991). Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 5, 1-10.
- Rappelsberger, P. D, Lacroix, K. & Steinberger, K. T. (1994). EEG Amplituden und Kohärenzanalysen bei medikamentenfreien Schizophrenen. *Z Elektroenzephalogr, Elektromyogr*, 25, 144-150.
- Rauch, S. L. & Jenike, M. A. (1993). Neurobiological models of obsessive-compulsive disorder. *Psychosomatics*, 34, 20-32.
- Rauch, S. L., Jenike, M. A., Alpert, N. M., Baer, L., Breiter, H. C., Savage, C. R. et al. (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry*, 51, 62-70.
- Rauch, S. L. & Savage, C. R. (1997). Neuroimaging and neuropsychology of the striatum. *Psychiatr Clin North Am*, 20, 741-68.
- Rauch, S. L., Savage, C. R., Alpert, N. M., Dougherty, D., Kendrick, A., Curran, T. et al. (1997). Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9, 568-73.
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., Loken, W. J., Thornton, A. E. & Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*, 7, 268-282
- Regier, D. A., Narrow, W. E., Rae, D. S., Manderscheid, R. W., Locke, B. Z. & Goodwin, F. K. (1993). The de facto mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 85-94.
- Reiss, A. L., Abrams, M. T., Singer, H. S., Ross, J. L. & Denckla, M. B. (1996) Brain development, gender and IQ in children: a volumetric imaging study. *Brain*, 119, 1763-74.
- Remijnse, P. L., Nielen, M. M., van Balkom, A. J., Hendriks, G. J., Hoogendijk, W. J.,

- Uylings, H. B. et al. (2009). Differential frontal-striatal and paralimbic activity during reversal learning in major depressive disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*, 39, 1503-18.
- Richman, J. S. & Moorman, J. R. (2000). Physiological Time-series Analysis using Approximate Entropy and Sample Entropy. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 278, H2039-H2049.
- Riehle, A., Grun, S., Diesmann, M. & Aertsen, A. (1997). Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. *Science*, 278, 1950-1953.
- Riffkin, J., Yucel, M., Maruff, P., Wood, S. J., Soulsby, B., Olver, J. et al. (2005). A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 138, 99-113.
- Roberts, G. W., Colter, N., Lofthouse, R., Bogerts, B., Zech, M. & Crow, T. J. (1986). Gliosis in schizophrenia: a survey. *Biol Psychiatry*, 21, 1043-50.
- Roberts, G. W., Colter, N., Lofthouse, R., Johnstone, E. C. & Crow, T. J. (1987). Is there gliosis in schizophrenia? Investigation of the temporal lobe. *Biol Psychiatry*, 22, 1459-68.
- Robinson, D. L. (1999). The technical, neurological and psychological significance of 'alpha', 'delta' and 'theta' waves confounded in EEG evoked potentials: a study of peak latencies. *Clin. Neurophysiol*, 110, 1427-1434.
- Robinson, D., Wu, H., Munne, R., Ashtari, M., Alvir, J. J., Lerner, G. et al. (1995). Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52, 393-398.
- Rockstroh, B., Elbert, T. & Berg, P. (1997). Die Untersuchung von Strukturen und Funktionen des Gehirns in der experimentellen Psychopathologie am Beispiel der Schizophrenien. In: Rockstroh B, Elbert T, Watzl H, editors. *Impulse für die Klinische Psychologie*. Göttingen: Hogrefe, 1-29.
- Rosen, R. (1978). *Fundamentals of measurement and representation of natural systems*. New York: North-Holland.
- Rosenberg, D. R., Averbach, D. H., O'Hearn, K. M., Seymour, A. B., Birmaher, B. & Sweeney, J. A. (1997). Oculomotor response inhibition abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54, 831-838.

- Rosenberg, D. R., Benazon, N. R., Gilbert, A., Sullivan, A. & Moore, G. J. (2000a). Thalamic volume in pediatric obsessive-compulsive disorder patients before and after cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry*, 48, 294-300.
- Rosenberg, D. R., Keshavan, M. S., Dick, E. L., Bagwell, W. W., Mac Master, F. P. & Birmaher, B. (1997). Corpus callosum morphology in treatment-naïve pediatric obsessive compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21, 1269-1283.
- Rosenberg, D. R., MacMaster, F. P., Keshavan, M. S., Fitzgerald, K. D., Stewart, C. M. & Moore, G. J. (2000b). Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39, 1096-103.
- Rosenberg, D. R., Mirza, Y., Russell, A., Tang, J., Smith, J. M. & Banerjee, S. P. (2004). Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43, 1146-53.-201.
- Rossini, P. M., Rossi, S., Babiloni, C. & Polich J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*, 83, 375-400.
- Rotge, J. Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Tignol, J., Bioulac, B., Allard, M. et al. (2009). Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 65, 75-83.
- Royall, D. R., Palmer, R., Chiodo, L. K. & Polk, M. J. (2005). Normal rates of cognitive change in successful aging: the freedom house study. *J. Int. Neuropsychol. Soc*, 11, 899-909.
- Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C., Simmons, A. et al (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: A study with functional MRI. *Am J Psychiatry*, 156, 891-896.
- Ruggiero, D. A., Mraovitch, S., Granata, A. R., Anwar, M. & Reis, D. J. (1987). A role of insular cortex in cardiovascular function. *J. Comp. Neurol*, 257, 189-207.
- Saletu, B., Kuefferle, B., Anderer, P., Gruenberger, J. et al (1990). EEG-brain mapping in schizophrenics with predominantly positive and negative symptoms: Comparative studies with remoxipride/haloperidol. *European-Neuropsychopharmacology*, 1, 27-36.
- Saletu, B. (1987). *The use of pharmaco EEG in drug profiling*. (Vol. 1). New York: John Wiley.

- Saletu, B., Kuefferle, B., Gruenberger, J., Foldes, P., Topitza., Anderer, P., (1994). Clinical, EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia: comparative trials with amisulpride and fluphenazine. *Neuropsychobiology*, 29, 125-135.
- Sampaio, I., Puga, F., Veiga, H., Cagy, M., Piedade, R. & Ribeiro, P. (2007). Influence of bromazepam on cortical interhemispheric coherence. *Arq.Neuropsiquiatr*, 65, 77-81.
- Saper, C. B. (1982). Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J. Comp. Neurol*, 210, 163-173.
- Sapolsky, R. M. (1996). Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress*, 1, 1-19.
- Satterfield, J. H. & Dawson, M. E. (1971): Electrodermal correlates of hyperactivity in children. *Psychophysiology*, 8, 191-197.
- Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M. & Baxter, L. R. (1998). Neuroimaging and frontal–subcortical circuitry in obsessive–compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry*, 173, 26-37.
- Saxena, S. & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin NorthAm*, 23, 563-86.
- Scannell, J. W., Blakemore, C. & Young, M. P. (1995). Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *J Neurosci*, 15, 1463-1483.
- Scarone, S., Colombo, C., Livian, S., Abbruzzese, M., Ronchi, P., Locatelli, M. et al. (1992). Increased right caudate nucleus size in obsessive–compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*, 45, 115-21.
- Schellenberg, R., Knorr, W., Beyer, H., Kropf, S. et al (1989). Multivariate EEG power spectral analysis in acute schizophrenics. *Int J Psychophysiol*, 8, 85-91.
- Schindler, K., Leung, H., Elger, C. E. & Lehnertz, K. (2007). Assessing seizure dynamics by analysing the correlation structure of multichannel intracranial EEG. *Brain*, 130, 65-77.
- Schupp H. T., Lutzenberger, W., Birbaumer, N., Miltner, C. & Braun, W. (1994). Neurophysiological differences between perception and imagery, *Brain Res. Cogn. Brain Res*, 2, 77-86.



- Schwab, M. E. & Thoenen, H. (1985) Dissociated neurons regenerate into sciatic but not optic nerve explants in culture irrespective of neurotrophic factors. *J. Neurosci*, 5, 2415-2423.
- Schwartzkroin, P. A., Turner, D. A., Knowles, W. D. & Wyler, A. R. (1983). Studies of human and monkey 'epileptic' neocortex in the in vitro slice preparation. *Ann Neurol*, 13, 249-57.
- Sclmmon, L. D., Rajkowska, G. & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex. *Archives of General Psychiatry*, 52, 805-818.
- Segalowitz, S. J., Santesso, D. L. & Jetha, M. K. (2010). *Electrophysiological changes during adolescence: a review. Brain Cogn*, 72, 86-100.
- Seidman, L. J., Valera, E. M. & Makris, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57, 1263-1272.
- Selkoe, D. J. (1994). Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease. *Annu Rev Cell Biol*; 10, 373-403.
- Serafetinides, E. A. (1984). EEG lateral asymmetries in psychiatric disorders. *Biol Psychol*, 19, 237-246.
- Sergeant, J. A., Geurts, H. & Oosterlaan, J. (2002): How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res*, 130, 3-28.
- Shagass, C. (1972). Electrophysiological studies of psychiatric problems. *Rev Can Biol*, 31, 77-95.
- Shagass, C. (1991). EEG studies of schizophrenia. In: Steinhauer SR, Gruzelier JH, et al, editors. *Neuropsychology, Psychophysiology, and Information Processing. Handbook of schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier Science, 39-69.
- Shagass, C., Roemer, R. A. & Straumanis, J. J. (1982). Relationships between psychiatric diagnosis and some quantitative EEG variables. *Arch Gen Psychiatry*, 39, 1423-35.
- Shah, D. B., Pesiridou, A., Baltuch, G. H., Malone, D. A. & O'Reardon, J. P. (2008). Functional neurosurgery in the treatment of severe obsessive compulsive disorder and major depression: overview of disease circuits and therapeutic targeting for the clinician. *Psychiatry (Edgmont)*, 5, 24-33.
- Shannon, C. E. & Weaver, W. (1949). *"The mathematical theory of communication*.

*Urbana-Champaign*”: University of Illinois Press.

Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J. & Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, *104*, 19649–19654.

Shaywitz, B. A., Klopfer, J. H. & Gordon, J. W. (1978). Methylphenidate in 6 hydroxydopamine- treated developing rat pups. Effects on activity and maze performance. *Arch Neurol*, *35*, 463-469.

Shen, J., Petersen, K. F., Behar, K. L., Brown, P., Nixon, T. W. & Mason, G. F. (1999). Determination of the rate of the glutamate/glutamine cycle in the human brain by in vivo <sup>13</sup>C NMR. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *96*, 8235-40.

Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M. & McCarley, R. W. (2001). A review Of MRI findings in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *49* 1-52.

Sherlin, L. & Congedo, M. (2005). Obsessive-compulsive dimension localized using low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Neurosci Lett*, *387*, 72-4.

Sherman, S. M. & Guillery, R. W. (1998). On the actions that one nerve cell can have on another: distinguishing “drivers” from “modulators”. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, *95*, 7121-7126.

Sibson, N. R., Dhankhar, A., Mason, G. F., Rothman, D. L., Behar, K. L. & Shulman, R. G. (1998). Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*, 316-21.

Simpson, H. B., Tenke, C. E., Towey, J. B., Liebowitz, M. R. & Bruder, G. E. (2000). Symptom provocation alters behavioral ratings and brain electrical activity in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Psychiatry Res*, *95*, 149-55.

Singer, W. (1994). Coherence as an organizing principle of cortical functions. *International Review of Neurobiology*, *37*, 153-183.

Singh, K. D., Ioannides, A. A., Hasson, R., Ribary, U., Lado, F. & Llinás, R. (1992). *Extraction of dynamic patterns of distributed current solutions of brain activity. Biomagnetism: clinical aspects*. Amsterdam: Elsevier; p. 76771.

Smith MA, Casadesus G, Joseph JA, Perry G. (2002). Amyloid-beta and tau serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer brain. *Free Radic Biol Med*, *33*, 1194-9.

Soares, J. C. & Mann JJ (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders.

*J Psychiatr Res*, 31, 393-432.

Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L. &

Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci*, 6, 309-315.

Sowell, E. R., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Jernigan, T. L., & Toga, A. W. (1999).

In vivo evidence for post – adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat. Neurosci*, 2, 859-861.

Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tesner, K. D. & Toga, A. W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: inverse relationship during post adolescent brain maturation. *J. Neurosci*, 21, 8819-21.

Sowell, E. R., Trauner, D. A., Gamst, A. & Jernigan, T. L. (2002). Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol*, 44, 4-16.

Sowell, E., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Batth, R., Jernigan, T. & Toga, A. W.

(1999). Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *Neuroimage*, 9, 587-597.

Spanagel, R. & Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci*, 22, 521-527

Spencer, T. (2005). In vivo neuroreceptor imaging of attention deficit/hyperactivity disorder: A focus on the dopamine transporter. *Biol Psychiatry*, 57, 1293-1300.

Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T. E. & Faraone, S. V (1998). Adults with attention deficit/hyperactivity disorder: A controversial diagnosis. *J Clin Psychiatry*, 59, 59-68.

Spencer, S. S. (2002). Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 43, 219-227. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x.

Sporns, O., Tononi, G. & Edelman, G. M. (2000). Connectivity and complexity: the relationship between neuroanatomy and brain dynamics. *Neural Netw*, 13, 909-922.

Sullivan, E. V., Marsh, L., Mathalon, D. H., Lim, K. O. & Pfefferbaum, A. (1995). Age related decline in MRI volumes of temporal lobe gray matter but not hippocampus. *Neurobiol Aging*, 16, 591-606.

- Summerfeldt, L. J., Richter, M. A., Antony, M. M. & Swinson, R. P. (1999). Symptom structure in obsessive-compulsive disorder: a confirmatory factor-analytic study. *Behav Res Ther*, 37, 297-311.
- Stam, C. J. (2005). Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol*, 116, 2266-2301.
- Stam C. J., Jelles, B., Achtereekte, H. A., Rombouts, S. A., Slaets, J. P. & Keunen, R.W.(1995). Investigation of EEG non-linearity in dementia and Parkinson's disease, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*, 95, 309-317.
- Stam, C. J., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A. M., Montez, T., Verbunt, J. P., de Munck, J. C., van Dijk, B. W., Berendse, H. W. & Scheltens, P. (2006). 'Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease', *NeuroImage*, 32, 1335-1344.
- Stam, C. J., Jones, B. F., Nolte, G., Breakspear, M. & Scheltens, P. (2007). Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb.Cortex*, 17, 92-99.
- Stam, C. J., van Cappellen van Walsum, A. M. & Pijnenburg, Y. A. (2002). Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's Disease: evidence for involvement of the gamma band. *J Clin Neurophysiol*, 19, 562-574.
- Starkstein, S. E., & Robinson, R. G. (1989). Affective disorders and cerebral vascular disease. *Br J Psychiatry*, 154, 170-182.
- Stahl, S. M. (2008). *Stahl'S essential psychofarmacology: Neuroscientific basis and practical applications*. 3<sup>rd</sup> ed. Copyright 2010 edición española de grupo Aula Médica.
- Steel, R. M., Bastin, M. E., McConnell, S., Marshall, I., Cunningham-Owens, D. G., Lawrie, S. M., Johnstone, E. C. & Best, J. J. K. (2001). Diffusion tensor imaging (DTI) and proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in schizophrenic subjects and controls. *Psych Res: Neuroimage*, 106, 161-170.
- Steen, R. G., Ogg, R. J., Reddick, W. E. & Kingsley, P. B. (1997). Age-related changes in the pediatric brain: quantitative MR evidence of maturational changes during adolescence. *AJNR Am. J. Neuroradiol*, 18, 819-828.
- Stein, D. J., Goodman, W. K. & Rauch, S. L. (2000). The cognitive–affective neuroscience of obsessive–compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 2, 341-6.
- Stein, D., Kupfer, D. & Schatzberg, A. (2006). *The American Psychiatric Publishing Textbook of mood disorders*. (1st ed.). Washington.

- Steinmetz, P. N., Roy, A., Fitzgerald, P. J., Hsiao, S. S., Johnson, K. O. & Niebur, E. (2000). Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature*, 404, 187-190.
- Stevens, B. et al. (2002) Adenosine: a neuron-glia transmitter promoting myelination in the CNS in response to action potentials. *Neuron*, 36, 855–868.
- Stevens, B. & Fields, R. D. (2000) Response of Schwann cells to action potentials in development. *Science*, 287, 2267-2271.
- Stewart, S. E., Fagerness, J. A., Platko, J., Smoller, J. W., Scharf, J. M., Illmann, C. et al. (2007). Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B, 1027-33.
- Storey, E., Slavin, M. J. & Kinsella, G. J. (2002). Patterns of cognitive impairment in Alzheimer's disease: assessment and differential diagnosis. *Front Biosci*, 7, 155-84.
- Suddath, R. L., Christison, G. W., Torrey, E. F., Casanova, M. F. & Weinberger, D. R. (1990). Anatomical abnormalities in the brains of twins discordant for schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 322, 789-794.
- Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Cheslow, D. L., Leonard, H. L., Ayoub, E. M. & Hosier, D. M. (1989). High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry*, 146, 246-9.)
- Swedo, S. E., Schapiro, M. B., Grady, C. L., Cheslow, D. L., Leonard, H. L., Kumar, A. et al. (1989). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 46, 518-523.
- Swinney, K. R. & Wiskwo, J. P. (1980) A calculation of the magnetic field of a Nerve Action Potential. *Biophys J*, 32, 71931.
- Szczepaski, J., Amigo, J. M., Wajnryb, E. & Sanchez-Vives, M. V. (2003). Application of Lempel-Ziv complexity to the analysis of neural discharges. *Network*, 14, 335-350.
- Szeszko, P. R., Ardekani, B. A., Ashtari, M., Malhotra, A. K., Robinson, D., Bilder, R. M. & Lim, K. O. (2005). White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder a diffusion tensor imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62, 782-790.
- Szeszko, P. R., MacMillan, S., McMeniman, M., Chen, S., Baribault, K., Lim, K. O. et al. (2004a). Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naïve pediatric

- patients with obsessive–compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1049-1056.
- Szeszko, P. R., MacMillan, S., McMeniman, M., Lorch, E., Madden, R., Ivey, J., Banerjee, S. P., Moore, G. J. & Rosenberg, D. R., (2004b). Amygdala volume reductions in pediatric patients with obsessive–compulsive disorder treated with paroxetine: preliminary findings. *Neuropsychopharmacology*, 29, 826-832.
- Szeszko, P. R., Robinson, D., Alvir, J. M., Bilder, R. M., Lencz, T., Ashtari, M. et al. (1999). Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 913-9.
- Takens, F. (1981). Detecting strange attractors in turbulence. In: Rand DA, Young L-S, editors. *Dynamical systems and turbulence*. Berlin: Springer.
- Tamm, L., Menon, V., Ringel, J. & Reiss, A. L. (2004). Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43, 1430-1440.
- Tanaka, H., Hayashi, M. & Hori, T. (1998). Topographic mapping of electroencephalography coherence in hypnagogic state. *Psychiatry Clin Neurosci*, 52, 147-148.
- Tang, H. S., Huang, C. C., Chen, K. Y. & Chen, C. C. (2006). Reliability and validity of the Chinese Version of the Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS). *Taiwanese Journal of Psychiatry*, 20, 279-289.
- Tashman, L. J., (1979). *Lamborn KR. The ways and means of statistics*. New York: Harcourt Brace Jovanovich.
- Tauber, H. et al. (1980) Myelination in rabbit optic nerves is accelerated by artificial eye opening. *Neurosci. Lett*, 16, 235-238.
- Teipel, S. J., Pogarell, O., Meindl, T., Dietrich, O., Sydykova, D., Hunklinger, U., Georgii, B., Mulert, C., Reiser, M. F., Möller, H. J. & Hampel, H. (2009). Regional networks underlying interhemispheric connectivity: an EEG and DTI study in healthy ageing and amnesic mild cognitive impairment. *Hum. Brain Mapp*, 30, 2098-2119.
- Teplan, M., Krakovska, A. & Stolc, S. (2006). EEG responses to long-term audio-visual stimulation. *Int J Psychophysiol*, 59, 81-90.

- Terry, R. D., DeTeresa, R. & Hansen, L. A. (1987). Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Ann Neurol*, 21, 530-539.
- Theberge, J., Williamson, K. E., Aoyama, N., Drost, D. J., Manchanda, R., Malla, A. K. et al. (2007). Longitudinal grey-matter and glutamatergic losses in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 191, 325-34.
- Thomasson, N., Pezard, L., Allilaire, J., Renault, B. & Jacques, M. (2000). Nonlinear EEG Changes Associated with Clinical Improvement in Depressed Patients. *Nonlinear Dynamics, Psychology, and Life Sciences*, 4, 203-218.
- Thompson, P. M., Giedd, J. N., Woods, R. P., MacDonald, D., Evans, A. C. & Toga, A. W. (2000). Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature*, 404, 190-3.
- Thompson, P. M., Holmes, C. J., Batth, R., Jernigan, T. L. & Toga, A. W. (1999a) Localizing age-related changes in brain structure between childhood and adolescence using statistical parametric mapping. *NeuroImage*, 9, 587-97.
- Thompson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J. et al. (2001). Mapping of adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early onset schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 11650-55.
- Thoren, P., Asberg, M., Cronholm, B., Jornestedt, L. & Traskman, L. (1980). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*, 37, 1281-5.
- Tononi, G., Sporns, O. & Edelman, G. M. (1992). Reentry and the problem of integrating multiple cortical areas: simulation of dynamic integration in the visual system. *Cereb Cortex*, 2, 310-335.
- Tononi, G., Sporns, O. & Edelman, G. M. (1994). A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 5033-5037.
- Tononi, G. & Edelman, G. M. (1998). Consciousness and complexity. *Science*, 282, 1846-1851.
- Tononi, G., Edelman, G. M. & Spornos, O. (1998). Complexity and coherency: integrating information in the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 474-484.

- Tononi, G., McIntosh, A. R., Russell, D. P. & Edelman, G. M. (1998). Functional clustering: identifying strongly interactive brain regions in neuroimaging data. *Neuroimage*, 7, 133-149.
- Tot, S., Ozge, A., Comelekoglu, U., Yazici, K. & Bal, N. (2002). Association of QEEG findings with clinical characteristics of OCD: evidence of left frontotemporal dysfunction. *Can J Psychiatry*, 47(6), 538-45.
- Traub, R., Whittington, M., Buhl, E., LeBeau, F., Bibbig, A., Boyd, S., Cross, H. & Baldeweg, T. (2001). A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia*, 42, 153-170.
- Ulrich, G. & Otto, W. (1984). Zur Bedeutung intermittierender rechts-posterior betonter langsamer Wellen im EEG psychiatrischer Patienten./The significance of slow waves occurring intermittently with right-posterior accentuation in the EEGs of psychiatric patients. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 52, 48-62.
- Uva, L., Librizzi, L., Wendling, F. & de Curtis, M. (2005). Propagation dynamics of epileptiform activity acutely induced by bicuculline in the hippocampal-parahippocampal region of the isolated Guinea pig brain. *Epilepsia*, 46, 1914-1925. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00342.x.
- Vaidya, C. J., Austin, G., Kirkorian, G., Ridlehuber, H. W., Desmond, J. E., Glover, G. H. et al. (1998). Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 14494-14499.
- Vaillancourt, D. E. & Newell, K. M. (2002). Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease. *Neurobiol Aging*, 23, 1-11.
- Vallejo, J. (2006). Trastorno obsesivos. In: Vallejo J., editor. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. 6 ed. Barcelona: Masson; 2006. p. 419-34.
- Vallejo, J. & Bienvenu, O. J. (2006). *Estados obsesivos*. 3 ed. Barcelona: Masson.
- Van den Heuvel, O. A., Remijnse, P. L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H. J., Uylings, H. B. et al. (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, 132, 853-68.



- Van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Cath, D. C., van Balkom, A. J., van, H. J. et al. (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 301-9.
- Van der Heyden, M. J., Velis, D. N., Hoekstra, B. P. T., Pijin, J. P. M., Van Emde Boas, W., Van Veelen, C. W. M., Van Rijen, P. C., Lopes da Silva, F. H. & DeGoede, J. (1999). Non-linear analysis of intracranial human EEG in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 110, 1726-1740.
- Van der Wee, N. J., Ramsey, N. F., Jansma, J. M., Denys, D. A., van Megen, H. J., Westenberg, H. M. et al. (2003). Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *Neuroimage*, 20(4), 2271-80.
- Velikova, S., Locatelli, M. et al. (2010). Dysfunctional brain circuitry in obsessive-compulsive disorder: Source and coherence analysis of EEG rhythms. *NeuroImage*, 49, 977-983.
- Viard, A., Flament, M. F., Artiges, E., Dehaene, S., Naccache, L., Cohen, D. et al. (2005). Cognitive control in childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a functional MRI study. *Psychol Med*, 35, 1007-17.
- Vicioso, B. A. (2002). Demencia: cuándo no lo es la enfermedad de Alzheimer. *Am J Med Sci*, 324, 84-95.
- Viola, L. & Prego, C. E. (2006). Evolución del trastorno bipolar de inicio muy temprano y sus controversias. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 70(1), 53-65.
- Waldrop, M. M. (1992). Complejidad: la ciencia emergente en el borde del orden y el caos, (Simon & Schuster, Nueva York). EO Wilson: La Diversidad de la Vida, (Belknap Press, Cambridge MA).
- Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E. et al. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiol Aging*, 26, 1261-1270; discussion 1275-1278.
- Wang, K. C. et al. (2002) Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth. *Nature*, 417, 941-944.
- Weinberg, H., Cheyne, D. & Crisp, D. (1990). Electroencephalographic and magnetoencephalographic studies of motor function. *Adv Neurol*, 54, 193-205.
- Weinberger, D. R. (1999). Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 45, 395-402.

- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44, 660-669.
- [Wendling, F.](#), [Chauvel, P.](#), [Biraben, A.](#) & [Bartolomei, F.](#) (2010). From intracerebral EEG signals to brain connectivity: identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. *Front Syst Neurosci*, 4, 154.
- Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, J. J., Bourien, J. & Chauvel P. (2003). Epileptic fast intracerebral EEG activity: evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain*, 126, 1449-1459. doi: 10.1093/brain/awg144.
- Wendling, F., Hernandez, A., Bellanger, J. J., Chauvel, P. & Bartolomei, F. (2005). Interictal to ictal transition in human temporal lobe epilepsy: insights from a computational model of intracerebral EEG. *J. Clin. Neurophysiol*, 22, 343-356.
- Westphal, K. P., Groezinger, B., Diekmann, V., Scherb, W. et al (1990). Slower theta activity over the midfrontal cortex in schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 81, 132-138.
- Whiteside, S. P., Port, J. D. & Abramowitz, J. S. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 132, 69-79.
- Whiteside, S. P., Port, J. D., Deacon, B. J. & Abramowitz, J. S. (2006). A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Res*, 146, 137-47.
- Whitford, T. J., Rennie, C. J., Grieve, S. M., Clark, C. R., Gordon, E. & Williams, L. M. (2007). Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Hum. Brain Mapp*, 28, 228-237.
- Widlöcher, D. (1983). *Psychomotor retardation: clinical, theoretical and psychometric aspects*. (Vol. 6). Philadelphia: W. B. Saunders.
- Wienbruch, C., Moratti, S., Elbert, T., Vogel, U., Fehr, T., Kissler, J. et al. (2003). Source distribution of neuromagnetic slow wave activity in schizophrenic and depressive patients. *Clin Neurophysiol*, 114(11), 2052-2060.
- Wiksw, J. P. J. (1989). *Advances in Biomagnetism*. New York/London: Plenum.
- Williamson, S. J. & Kaufman, L. (1987). *Analysis of Neuromagnetic signals. Methods of analysis of brain and electrical magnetic signals*. Amsterdam: Elsevier, 40548

- Willis, W. G. & Weiler, M. D. (2005). Neural substrates of childhood attentiondeficit/hyperactivity disorder: Electroencephalographic and magnetic resonance imaging evidence. *Dev Neuropsychol*, 27, 135-182.
- Winterer, G. & Herrmann, W. M. (1995): U"ber das Elektroenzephalogramm in der Psychiatrie: Eine kritische Bewertung. *ZElektroenzephalogr, Elektromyogr*, 26.
- Wible, C. G., Shenton, M. E., Khokama, H., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Metcalf, D. &McCarley, R. W. (1995). Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 52, 279-288.19-37.
- Wolf. (1985). Determining lyapunov exponent from a time series. *Physica D.*, 16, 285-317.
- Woods, R. T. (1991). *La Enfermedad de Alzheimer: Enfrentarse a la Muerte en Vida*, 1<sup>a</sup> ed., Instituto Nacional de Servicios Sociales, Madrid, España.
- Woods, B. T. (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry*, 155, 1661-70.
- Wu, X. & Xu, J. (1991). Complexity and brain function. *Acta Biophysica Sinica*, 7, 103-106.
- Xu, J., Liu, Z., Liu, R. & Yang, Q. F. (1997). Information transformation in human cerebral cortex. *Physica D.*, 106, 363-374.
- Yakovlev, P. I. & Lecours, A. R. (1967). *The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain*. Oxford: Blackwell.
- Yamron, B. (1996). Modeling closed surface geometry for skull and torso using snapping. Abstract at the 10th International Conference on Biomagnetism. Santa Fe, New Mexico; (In Press)
- Yaryura-Tobias, J. A., Bhagavan, H. N. (1977). L-tryptophan in obsessive-compulsive disorders. *Am J Psychiatry*, 134, 1298-9.)
- Yan, R. & Gao, R. X. (2004). Complexity as a measure for machine health evaluation. *IEEE Trans Instrum Meas*, 53, 1327-1334.
- Yates, F. E. (1987). *Self-organizing systems: the emergence of order*. New York: Plenum Press.
- Yates, F. E. (1984). The dynamics of adaptation in living systems. In: Selfridge, O. G., Rissland, E. L., Arbib, M. A., editors. *Adaptive control of ill-defined systems*. New York: Plenum Press.

- Yucel, M., Wood, S. J., Wellard, R. M., Harrison, B. J., Fornito, A. & Pujol, J. (2008). Anterior cingulate glutamate-glutamine levels predict symptom severity in women with obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, 42, 467-77.
- Yurgelun-Todd, D. A., Renshaw, P. F. & Cohen, B. M. (1995). Functional MRI of schizophrenics and normal controls during word production. *Schizophrenia Research*, 15, 104.
- Zametkin, A. J., Nordahl, T. E., Gross, M., King, A. C., Semple, W. E., Rumsey, J. et al (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med*, 323, 1361-1366.
- Zeki, S. (1990). The motion pathways of the visual cortex. In: Blakemore C (Ed). *Vision: Coding and Efficiency*. Cambridge: Cambridge University Press; 321-45.
- Zerssen, D., Von Köller, D.-M. & Rey, E.-R (1970). Die prämorbidie Persönlichkeit von endogen Depressiven. Eine Kreuzvalidierung früherer. *Untersuchungsergebnisse. Confin. Psychiatr. (Basel)*, 13, 156-179.
- Zipursky, R. B., Lim, K. O., Sullivan, E. V., Brown, B. W. & Pfefferbaum, A. (1993). Widespread cerebral grey matter volume deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 195-205.
- Zhang, X. S., Zhu, Y. S., Thakor, N. V. & Wang, Z. Z. (1999). Detecting ventricular tachycardia and fibrillation by complexity measure. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46, 548-555.
- Zhang, H. X., Zhu, Y. S. & Wang, Z. M. (2000). Complexity measure and complexity rate information based detection of ventricular tachycardia and fibrillation. . *Med Biol Eng Comput*, 38, 553-557.
- Zhang, X. S. & Roy, R. J. (2001). Derived fuzzy knowledge model for estimating the depth of anesthesia. *IEEE Trans Biomed Eng*, 48, 312-323.
- Zhang, X. S., Roy, R. J. & Jensen, E. W. (2001). EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. . *IEEE Trans Biomed Eng*, 48, 1424-1433.
- Zimmerman, J. E., Thiene, P. & Harding, J. T. (1970). Design and operation os stable Rfbaised superconducting point contact, quantum devices and a note on the properties of perfectly clean metal contacts. *J Appl Phys*, 41, 157280.
- Zohar, A. H. & Bruno, R. (1997). Normative and pathological obsessive-compulsive

behavior and ideation in childhood: a question of timing. *J Child Psychol Psychiatry*, 38, 993-9.

Zohar, A. H., Ratzoni, G., Pauls, D. L., Apter, A., Bleich, A. & Kron, S. (1992). An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31, 1057-61.

Zohar, J., Mueller, E. A., Insel, T. R., Zohar-Kadouch, R. C. & Murphy, D. L. (1987). Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 946-51.

Zozor, S., Ravier, P. & Buttelli, O. (2005). On Lempel–Ziv complexity for multidimensional data analysis. *Physica A. Stat*, 345, 285-302.